



**HAL**  
open science

**Mise en lumière des capacités préservées d'apprentissage  
des personnes malades d'Alzheimer à un stade modéré à  
sévère à l'aide de l'art : un autre regard pour un autre  
accompagnement**

Renaud Coppalle

► **To cite this version:**

Renaud Coppalle. Mise en lumière des capacités préservées d'apprentissage des personnes malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère à l'aide de l'art : un autre regard pour un autre accompagnement. Psychologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC018 . tel-03097361

**HAL Id: tel-03097361**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03097361>**

Submitted on 5 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité PSYCHOLOGIE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Mise en lumière des capacités préservées d'apprentissage des personnes malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère à l'aide de l'art : Un autre regard pour un autre accompagnement**

**Présentée et soutenue par  
Renaud COPPALLE**

**Thèse soutenue publiquement le 16/10/2020  
devant le jury composé de**

Mme CHRISTINE BASTIN	Chargé de recherche HDR, Université de Liège	Rapporteur du jury
M. LAURENT LEFEBVRE	Professeur des universités, Université de Mons - Belgique	Rapporteur du jury
M. FRANCIS EUSTACHE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme MATHILDE GROUSSARD	Maître de conférences, Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme LAURENCE TACONNAT	Professeur des universités, Université de Tours François Rabelais	Président du jury
M. HERVE PLATEL	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par HERVE PLATEL, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE





Il est morne, il est taciturne  
Il préside aux choses du temps  
Il porte un joli nom, Saturne  
Mais c'est Dieu fort inquiétant  
Il porte un joli nom, Saturne  
Mais c'est Dieu fort inquiétant

En allant son chemin, morose  
Pour se désennuyer un peu  
Il joue à bousculer les roses  
Le temps tue le temps comme il peut  
Il joue à bousculer les roses  
Le temps tue le temps comme il peut

Cette saison, c'est toi, ma belle  
Qui a fait les frais de son jeu  
Toi qui a dû payer la gabelle  
Un grain de sel dans tes cheveux  
Toi qui a dû payer la gabelle  
Un grain de sel dans tes cheveux

C'est pas vilain, les fleurs d'automne  
Et tous les poètes l'ont dit  
Je regarde et je donne  
Mon billet qu'ils n'ont pas menti  
Je regarde et je donne  
Mon billet qu'ils n'ont pas menti

Viens encore, viens ma favorite  
Descendons ensemble au jardin  
Viens effeuiller la marguerite  
De l'été de la Saint-Martin  
Viens effeuiller la marguerite  
De l'été de la Saint-Martin

Je sais par cœur toutes tes grâces  
Et pour me les faire oublier  
Il faudra que Saturne en fasse  
Des tours d'horloge, de sablier  
Et la petite pisseuse d'en face  
Peut bien aller se rhabiller...



A Alain, les plus grands esprits sont parfois aussi les plus fragiles

## *Remerciements*

Merci à Laurent Lefebvre, et Christine Bastin d'avoir accepté d'être rapporteur et rapportrice pour ce travail de thèse. Nous nous sommes rencontrés lors d'un colloque que je garde en mémoire comme l'un des meilleurs moments de ma thèse. Quelle fierté et quel bonheur de vous savoir lire ce travail. Christine, pas de soucis pour le buffet, aujourd'hui ce n'est plus votre problème. Laurent, j'espère que vous et votre équipe vous êtes bien remis de la soirée au Labo (on ne dira pas lequel).

Tous mes remerciements à mon directeur et ma directrice de thèse, Hervé Platel et Mathile Groussard. Hervé, ça remonte quand même... Ce sont vos travaux qui m'ont mené à Caen, du premier jour où je me suis présenté penaud à votre porte, tout juste sorti d'un emploi de plusieurs mois dans un restaurant et d'une interruption d'étude pour vous demander si vous accepteriez de superviser on dossier de recherche de L3. Depuis, vous l'avez fait pour tous mes travaux de recherche universitaire jusqu'à aujourd'hui avec patience, intérêt et sagesse, sans vous lasser, et ça c'est une prouesse ! Mathilde, ça fait un bail aussi. Depuis le M1 « Madame Tatillon » ne laisse rien passer, mais toujours avec douceur. Merci pour un encadrement de grande qualité qui à lui seul justifie que tu passes ta HDR au plus vite. A la prochaine soutenance, c'est moi qui te regarderai suer !

Merci à Laurence Taconnat, d'avoir accepté d'être examinatrice de ce travail. Je ne vous connais pas personnellement mais je vous ai entendu poser des questions lors d'une soutenance de thèse qui m'ont convaincu que ce travail pourrait vous intéresser, et que les discussions qui suivront sa présentation seront fructueuses. Merci à Francis Eustache d'avoir accepté d'être examinateur également. L'un des moments qui m'a permis d'avancer très significativement dans ma réflexion s'est tenu dans votre bureau, alors que nous devisions sur Tulving (vous m'aviez alors dit que Béatrice allait me tuer si je vous lui répétais ce que je venais de vous dire, ça motive à relire la littérature !). Béatrice d'ailleurs, merci à vous (toi ?) pour le choix avisé de journal qui a permis ma toute première publication originale, les bonbons chipés, les instants volés et les pitreries tolérées.

Un grand merci aux triplettes de Biéville, sans qui aucun des travaux présentés n'aurait été possibles. Odile, pour ton incroyable esprit, ta sollicitude, ta philosophie et pour les milliers de choses que je n'aurai pas la place de noter ici. Te connaître est un privilège. Sophie, ma tutrice de stage qui m'a appris un métier, une pensée et une attention à l'autre. Les

plus beaux moments de ma formation de Master ont été à tes côtés. Caroline, qui fait tout sourire autour d'elle, comme par magie. Te voir à l'œuvre aura aussi été une inspiration dans la recherche, dans le soin, et dans le reste.

Merci à la team neuropsych du CHU : Catherine, Laurence et Julie. Un grain de folie pour s'occuper des troubles cognitifs, ça marche plutôt bien. Catherine en particulier pour avoir été là à chaque fois qu'il le fallait, et Laurence et Julie, le duo de choc pour avoir tant aidé nos projets (de « thèse à la con ! »).

A celles et ceux qui ont été là pendant la formation comme professeurs, puis plus tard comme collègues, Karine, Hélène, Bénédicte, Bérengère, Peggy, Mickaël, Annick, et Sandrine. Merci à celles qui ont fait partie du comité de suivi de thèse Catherine et Nadège (et Sophie mais tu as déjà eu ton merci !), pendant lequel nous avons fait des trucs passionnants qui impliquaient de la science et pas tant du cochage de cases, ce qui est pour le mieux ! Merci à celles et ceux qui de collègues sont passés à camarades : Marc (stat god), Sara (english goddess), Arnaud (math god) et Jessica (methodo goddess). Merci aux camarades qui vont devenir des collègues : Charif (mon Kheyoun, شكراً على كل شيء), Morgane (faudrait quand même pas trop me prendre pour un...), Antonin (qui parle si bien qu'on lui paye des verres pour l'écouter), Quentin (le clopard, toi-même tu sais), Camille (qui rit aux larmes quand on fait « crouch »), Julien (ça se construit quand même dans le coin ?) Vous êtes une inspiration pour moi et pour le futur de l'Université. On lâche rien !

A tous les collègues du PFRS, d'hier et d'aujourd'hui, Rémi dont la constitution force le respect, surtout en fin de thèse (mec, sérieux ?) et Alice « trop chou » et sa valise verte, tous deux collègues de longue date, qui l'aurait cru, hein ? Harmony et ses troubles frontaux (c'est celui qui dit...), Prany, sa bonne humeur, et son amour partagé pour Miyazaki, Charlotte et Stéphane, compagnons de galère temporels, et exilés sous la verrière, Alexandrine et ses savoureuses boulettes (pas celles qu'on mange) et son aide si précieuse de dernière minute, Mylène et sa moue légendaire qui cache un cœur d'or (spéciale dédicace à Vincent qui construit ma mémoire procédurale), Soumia et sa gestion d'une quantité de trucs qui m'auraient mis à terre (entre répondre aux urgences médicales et celles d'un autre type, chapeau !), Marine « Du bruit dans les chaumières » qui a sauvé un trajet à Portsmouth, Melanie pour sa contribution si rigoureuse à nos travaux, Mathilde T. pour sa revue de littérature et les restos au Dollys ; Joy, son rire sonore et ses repas bizarres ; Lionel, son rire bizarre et ses repas sonores ; Marty pour ses relectures assidues et son enthousiasme. Merci à

toutes les forces invisibles qui tiennent le labo, Dominique, Julien, Franck, Brigitte, Paul, Patrice, Nelly, Philippe et les autres. Merci à Sarah pour son aide si précieuse dans l'édition de ce manuscrit, responsable d'une phrase qui résume une partie de ma vie : « Vous m'êtes sympathique mais vous me faite chier »

Merci à Sci-hub d'avoir permis de suivre l'actualité de l'édition scientifique, à *R, R* Studio et Jamovi qui font beaucoup mieux pour beaucoup moins, Open Source foreva !

Merci bien entendu aux copains et copines que j'ai sacrément négligé ces dernières années, mais qui ont toujours répondu présent : Paul, la question est vite répondue et Emilie, camarade du *care*, les nouveaux locaux, quel bonheur de vous avoir plus près ! Simon, mon vieux pote et Alix, ma jeune pote, à très bientôt par chez vous, Baptiste, entre informatique et écologie, Ingrid, pince-sans-rire sérieuse et drôle, et Romy, je sens qu'on va bien rigoler toi et moi. John, *cello* master et Melaine *piano* master dans votre coin bucolique qu'il me tarde de visiter. Merci à Céline pour tant de choses, en particulier ton soutien et tes éclairages conceptuels, et pour être responsable de la réflexion qui a abouti au fil conducteur de ce travail : « C'est insensé de penser qu'une expérience vécue ne puisse pas laisser de trace ! »

Merci à ma famille, mon père ne particulier pour les relectures de dernière minute, et Mamwett pour les petits soins permanents. Ma mère pour l'accueil toujours impeccable et Alain, pour les news des States. Merci à Fanfan et Tintin pour la visite de la dernière ligne droite, et les digestifs gourmands (sic !).

Enfin, merci à toutes celles et ceux qui avec qui nos chemins se sont croisés et qui d'une façon ou d'une autre, ont aussi contribué à ce travail.

*La vie n'est pas ce que l'on a vécu, mais ce dont on se souvient et comment on s'en souvient*

Gabriel Garcia Marquez

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie théorique.....</b>	<b>4</b>
<b>Historique et anatomie de la mémoire et de l'amnésie .....</b>	<b>5</b>
<b>Incipit.....</b>	<b>5</b>
<b>L'étude de la mémoire par les patients amnésiques .....</b>	<b>7</b>
<b>Mémoire, mémoires ? .....</b>	<b>14</b>
D'un système unitaire à un modèle à plusieurs systèmes .....	14
Une dissociation fondée sur le niveau de conscience et l'indépendance .....	15
Une distinction fondée sur les processus .....	17
Vers le paradigme de la fonction.....	18
<b>Lobe temporal médian et apprentissages .....</b>	<b>19</b>
Lobe temporal médian et mémoire(s) .....	19
Anatomie du lobe temporal médian .....	21
Mémoire épisodique, recollection et hippocampe .....	22
Mémoire sémantique, familiarité et complexe parahippocampique.....	29
Mémoire et émotions dans le LTM .....	32
<b>Modélisation et évaluation de la mémoire .....</b>	<b>35</b>
<b>Familiarité et recollection à l'épreuve des modèles .....</b>	<b>35</b>
Modélisations anatomo-fonctionnelles de la familiarité et la recollection.....	35
Modélisations comportementales de la familiarité et la recollection.....	38
Modélisation anatomique et comportementale musicale.....	42
<b>Modélisations neuropsychologiques contemporaines de la mémoire.....</b>	<b>47</b>
Un modèle fondé sur l'interaction entre systèmes : PIMMS (2010) .....	47
Un modèle généraliste : MNESIS (2008 ; 2016).....	48
Un modèle fondé sur le type d'encodage (Henke, 2010).....	50
Vers un modèle unitaire (Bastin et al., 2019).....	51
<b>Les paradigmes pour tester la mémoire.....</b>	<b>55</b>
Le plus "Classique": Delayed Matching to Sample paradigm (DMS) .....	55
Signal detection theory: Receiver Operating Characteristic.....	55
Dual process theory : Le test de mémoire de la source et dissociation de processus .....	56

Conscience et mémoire : Remember Know Guess (RKG).....	57
Vitesse de traitement et processus : Speed and Accuracy Boosting.....	57
Un outil adossé à la clinique de l'amnésie : Échelle du sentiment de familiarité (Sof Scale).....	58
<b>Mémoire et maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>60</b>
<b>Aspects historiques et épidémiologiques .....</b>	<b>60</b>
<b>Aspects sociaux et psychosociaux.....</b>	<b>62</b>
Un questionnaire dès le diagnostic.....	62
Représentations liées au vieillissement et à la MA .....	62
L'entourage des personnes présentant une MA .....	64
<b>Aspects Neurologiques.....</b>	<b>64</b>
Une origine incertaine des lésions .....	64
Imagerie cérébrale .....	65
<b>Aspects neuropsychologiques .....</b>	<b>66</b>
Une maladie évolutive.....	66
Mémoire implicite .....	67
Mémoire sémantique visuelle et lexicale.....	69
Mémoire épisodique .....	70
<b>Méthodes d'évaluation neuropsychologique et de diagnostic .....</b>	<b>71</b>
Évaluation globale et dépistage .....	71
Évaluation de la mémoire épisodique .....	72
Évaluation de la mémoire sémantique.....	73
Évaluation de la mémoire implicite.....	74
Évaluations écologiques et du retentissement en vie quotidienne .....	74
Mémoire dans les formes sévères de la maladie .....	76
<b>Mémoire et musique dans la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>77</b>
Pourquoi la musique ?.....	77
Mémoire épisodique musicale dans la maladie d'Alzheimer .....	78
Effets de simple exposition musicale dans la maladie d'Alzheimer .....	79
Mémoire procédurale musicale dans la maladie d'Alzheimer .....	79
Mémoire sémantique et familiarité musicale dans la maladie d'Alzheimer .....	79
Aspects émotionnels de la musique.....	81
<b>Objectifs des travaux de thèse .....</b>	<b>87</b>
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>89</b>
<b>Contexte des études.....</b>	<b>90</b>

<b>Etudes 1 et 2: New Long-Term Encoding in Severely Amnesic Alzheimer’s Disease</b>	
<b>Patients Revealed Through Repeated Exposure to Artistic Items .....</b>	<b>92</b>
Objectifs, principaux résultats et contribution au champ d’étude.....	92
<b>Etude 3: Does multiple format presentation of songs increase encoding in patients with</b>	
<b>Alzheimer’s disease at a moderate to late stage? .....</b>	<b>107</b>
Contexte de l’étude et résultats principaux .....	107
Does multiple format presentation of songs increase encoding in patients with Alzheimer’s	
disease at a moderate to late stage? .....	109
Introduction.....	109
Participants.....	110
Material .....	111
Procedure .....	111
Results .....	112
Discussion .....	113
<b>Etude 4 : Protocole INCAS .....</b>	<b>115</b>
Objectifs, principaux résultats et contribution au champ d’étude.....	115
Preserved familiarity-based recognition for music and paintings in patients with Alzheimer’s	
disease at a moderate to late stage with extensive damages to the medial temporal lobe.....	117
Introduction.....	118
Participants.....	121
Methods .....	122
Results .....	127
Discussion .....	132
<b><i>Discussion générale</i> .....</b>	<b>138</b>
<b>Résumé de nos résultats et objectifs de la discussion .....</b>	<b>139</b>
<b>Une méthodologie expérimentale, clinique et écologique .....</b>	<b>140</b>
Élargir le spectre des réponses possibles.....	140
Un cadre écologique, proche de la vie de tous les jours .....	141
<b>L’apprentissage dans la MA à l’épreuve des conceptions de la mémoire .....</b>	<b>144</b>
Un continuum (signal detection theory) ou deux processus distincts (dual process theory) ? ..	144
La mémoire fondée sur le type d’encodage .....	145
La mémoire fondée sur l’interaction entre systèmes .....	146
Deux grandes façons de mobiliser la mémoire déclarative.....	147
Une vision intégrative de la mémoire .....	148
Une synthèse à la Normande sur la nature de la familiarité .....	150

<b>Vers une modélisation intégrative de la familiarité .....</b>	<b>154</b>
Un même comportement peut-il être l'illustration de deux systèmes différents ?.....	154
Une construction en patchwork.....	154
<b>Considérations finales, perspectives et ouverture .....</b>	<b>157</b>
Intérêt de l'étude de la cognition en situation écologique .....	157
Du rôle des neuropsychologues dans le diagnostic et l'accompagnement.....	158
Revenir aux patients, toujours .....	160
Bien vieillir ? Sinon quoi ?.....	161
Applications au domaine du soin : Un autre regard pour un autre accompagnement.....	162
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>164</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>209</b>
<b>Annexe 1 : Suivi de la situation et des ressentis des proches aidants de personnes avec maladie d'Alzheimer et troubles apparentés .....</b>	<b>210</b>
<b>Annexe 2 : Article co-écrit dans le cadre d'une série de conférence pendant le 20<sup>ème</sup> anniversaire de la Société de neuropsychologie de Langue Française (2018) .....</b>	<b>235</b>
<b>Annexe 3 : Abstract publié issu de communication orale à la <i>Cognitive neuroscience of memory conference</i>, Liège, Belgique, 2019 .....</b>	<b>242</b>
<b>Annexe 4 : Article co-écrit <i>Preservation of Musical Memory Throughout the Progression of Alzheimer's Disease? Toward a Reconciliation of Theoretical, Clinical, and Neuroimaging Evidence</i>.....</b>	<b>246</b>
<b>Annexe 5 : Article co-écrit : Do Musicians Have better Mnemonic and Executive Performance Than Actors? Influence of Regular Musical or Theater Practice in Adults and in the Elderly.....</b>	<b>274</b>
<b>Annexe 6 : Poster présenté à la <i>Journée d'Hiver de la Société Française de Neuropsychologie</i>, Paris, France « Music and painting to reveal long-term capacities in people with Alzheimer's disease at a moderate to late stage» .....</b>	<b>286</b>
<b>Annexe 7 : Poster présenté au <i>European Brain and Behavior Society meeting</i>, Prague, Czech Republic "Using art to reveal preserved long-term encoding capacities in Alzheimer patients at a moderate to severe stage with extensive damages to the medial temporal lobe".....</b>	<b>288</b>

## Table des abréviations

*Note : Un certain nombre d'acronymes sont formés à partir des versions anglaises des termes, afin de faciliter la lecture notamment de la partie expérimentale.*

Hpc = Hippocampe

LTM = Lobe temporal Médian

*En Anglais dans la partie expérimentale MTL = Medial temporal lobe*

PrC = Cortex perirhinal

EnC = Cortex entorhinal

PhC = Cortex para-hippocampique

TNC = trouble neurocognitif majeur

MA = Maladie d'Alzheimer

*En Anglais dans la partie expérimentale AD = Alzheimer's disease*

PMTA = Personne avec maladie de type Alzheimer

*En Anglais dans la partie expérimentale PWAD = person with Alzheimer's disease*

AMTA = Aidant de personne avec maladie de type Alzheimer

SoF = Sentiment de familiarité

SoFS = Sense of Familiarity Scale

## Table des illustrations

FIGURE 1 : EDOUARD CLAPAREDE (A GAUCHE) ET SERGUEÏ KORSKOFF (A DROITE), FONDATEURS DU CLUB DES "BARBUS DE LA MEMOIRE" DIXIT BEATRICE DESGRANGES .....	8
FIGURE 2: BRENDA MILNER (A GAUCHE) ET HENRY MOLAISON (A DROITE), UN GRAIN DE SEL DANS LEURS CHEVEUX... ..	9
FIGURE 3: ENDEL TULVING, MEDITATIF (A GAUCHE) ET KENT COCHRANE (A DROITE) .....	10
FIGURE 4: FARANEH VARGHA-KHADEM (AU-DESSUS), ET L'IRM DE BETH (EN DESSOUS), ISSUE DE VARGHA KHADEM, 1997 .....	11
FIGURE 5: COURBES REPRESENTANT LA VOLUMETRIE DE L'HIPPOCAMPE DE YR (EN POINTILLES), COMPARES A LA MOYENNE (LIGNE NOIRE) ET L'ECART TYPE (ZONE GRISEE) DE HUIT PATIENTS APPARIES EN AGE, TIRE DE MAYES ET AL., 2004.....	12
FIGURE 6: LES LESIONS REMARQUABLEMENT CIRCONSCRITES A L'AMYGDALE (EN ROUGE) ET AU CORTEX PERIRHINAL (EN VERT) DE LA PATIENTE N.B., ALORS QUE SON HIPPOCAMPE (EN BLEU) ET SON CORTEX ENTORHINAL (EN JAUNE) SONT PRESERVES.....	13
FIGURE 7: ORGANISATION DE LA MEMOIRE SELON LE MODELE DE SQUIRE ET ZOLA-MORGAN, ADAPTE DE CROISILE (2009).....	15
FIGURE 8: LES PRINCIPAUX SYSTEMES DE MEMOIRE ET LEURS SOUBASSEMENTS ANATOMIQUES COMME PREDITS PAR LES MODELES NEUROPSYCHOLOGIQUES D'AVANT LES ANNEES 2000 (GRAF ET SCHACTER, 1985 ; SQUIRE, 1992 ; TULVING, 1995), TIRE DE HENKE (2010) .....	20
FIGURE 9 : SEGMENTATION DES SOUS-STRUCTURES DU LOBE TEMPORAL MEDIAN, MOORE ET AL., 2014 .....	21
FIGURE 10: REPRESENTATION DE PRINCIPALES THEORIES DE L'INTERACTION HPC-NEOCORTEX, TIRE DE BARRY ET MAGUIRE, 2019 .	25
FIGURE 11:LE MODELE BIC (BINDING IN CONTEXT), UNE PROPOSITION D'ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU LTM (CTX=CORTEX), ADAPTE DE DIANA ET AL., 2007).....	36
FIGURE 12: LE MODELE PM/AT, TIRE DE RITCHEY ET AL., 2015. EN BLEU LES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS L'AXE PM, EN ROUGE DANS L'AXE AT, ET EN VIOLET LES STRUCTURES COMMUNES AUX DEUX AXES POUR L'INTEGRATION MULTIMODALE.....	37
FIGURE 13: MODELISATION DE L'IMPLICATION DES SOUS-STRUCTURES DU LTM EN FONCTION DU TYPE DE STIMULI, TIRE DE ROBIN ET AL., 2019 .....	38
FIGURE 14:MODELISATION DE LA SIGNAL DETECTION THEORY POUR LA FAMILIARITE, ET COURBE ROC ASSOCIEE. UN ITEM EST CONSIDERE COMME FAMILIER LORSQUE LA FORCE DU SIGNAL DE FAMILIARITE DEPASSE LE SEUIL C .....	40
FIGURE 15: REPRESENTATION DE LA EQUAL VARIANCE SIGNAL DETECTION ET LA UNEQUAL VARIANCE SIGNAL DETECTION THEORY, AVEC UN SEUIL SUPPLEMENTAIRE (MODELISE PAR LES VALEURS EXTREMES DE $d'$ OU $D_A$ ), FIGURE PROPOSEE PAR FREDERIK AUST SUR LE SITE DU JESP ( <a href="https://blog.efpsa.org/2017/08/28/a-conceptual-introduction-to-mathematical-modelling-of-cognition/">HTTPS://BLOG.EFPSA.ORG/2017/08/28/A-CONCEPTUAL-INTRODUCTION-TO-MATHEMATICAL-MODELLING-OF-COGNITION/</a> ) .....	41
FIGURE 16: MODELISATION DU MODELE D'ATKINSON ET DU DPSD (DUAL PROCESS SIGNAL DETECTION THEORY), LA COURBE GRISE REPRESENTE LES ITEMS NON CONNUS, LA COURBE NOIRE LES ITEMS CONNUS, ET LES DROITES EN POINTILLES LES SEUILS DE DETECTION. ....	42
FIGURE 17: REPARTITION DES ACTIVATIONS POUR LES TACHES EPISODIQUES ET SEMANTIQUES MUSICALES (PLATEL ET AL.,2003) ....	43
FIGURE 18: ACTIVITE CEREBRALES LORS D'UNE TACHE DE FAMILIARITE MUSICALE (EN HAUT) ET VERBALE (EN BAS), TIRE DE GROUSSARD ET AL., 2010 .....	44
FIGURE 19: MODELE GENERAL DE MEMOIRE SEMANTIQUE MUSICALE ET VERBALE PROPOSE PAR GROUSSARD (2010) .....	45
FIGURE 20: REPRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS DE LA META-ANALYSE DE FREITAS ET AL., 2018.....	46
FIGURE 21 : REPRESENTATION DU MODELE PIMMS, TIRE DE GAGNEPAIN, 2011 .....	48

FIGURE 22: MODELE MNESIS (EUSTACHE ET DESGRANGES, 2008 ; 2016).....	48
FIGURE 23: PREDICTIONS DU MODELE MNESIS SUR LES GRANDES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LES MEMOIRES EPISODIQUES (EN ROUGE), SEMANTIQUES (EN VERT), ET COMMUNES AUX DEUX SYSTEMES (EN VIOLET), ISSU DE EUSTACHE, VIARD ET DESGRANGES, 2016 .....	49
FIGURE 24: REPRESENTATION DU MODELE DE HENKE (2010), AVEC LES STRUCTURES CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LE TRAITEMENT DES INFORMATIONS EN FONCTION DE LA NATURE DE L'ENCODAGE. ....	51
FIGURE 25: MODELE DE BASTIN ET AL., 2020, AVEC LES DIFFERENTS COMPOSANTS DU SYSTEME DE MEMOIRE VISUELLE ET LES STRUCTURES CEREBRALES LES SUPPORTANT. ....	52
FIGURE 26 : REPRESENTATION DES TROIS POSSIBILITES DE REPONSE FACE A UN STIMULUS VISUEL ISSU DU MODELE DE BASTIN ET AL., 2020. A DROITE, LA RECUPERATION CORRECTE D'UN STIMULUS ENCODE EN MEMOIRE, AU MILIEU, LA RECUPERATION INCORRECTE D'UN STIMULUS NOUVEAU (FAUSSE ALARME) ET A DROITE LE REJET CORRECT D'UN STIMULUS NON ENCODE EN MEMOIRE.....	53
FIGURE 27 : FRISE CHRONOLOGIQUE RESUMANT CERTAINES GRANDES ETAPES DE LA RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	60
FIGURE 28: NUAGE DE MOTS ISSU DES TRAVAUX DE ADAM ET AL., 2017 A PROPOS DES MOTS VENANT A L'ESPRIT DES SOIGNANTS LORSQU'ILS PENSENT A LA VIEILLESSE. LES MOTS SONT PRESENTES EN FONCTION DE LEUR VALENCE (VIOLETS = NEGATIFS, VERTS = POSITIFS, BLEUS = NEUTRES), ET DE LA FREQUENCE A LAQUELLE ILS ONT ETE RAPPORTES (PLUS LA FREQUENCE EST ELEVEE, PLUS LE MOT EST GROS) .....	63
FIGURE 29: MODELE DE TRAITEMENT D'INFORMATION MUSICALE (MOMI) ALLANT DE LA PERCEPTION A LA DENOMINATION INSPIRE DE BRUCE ET YOUNG, PROPOSE PAR NOTRE EQUIPE (GROSSARD ET AL., 2019).....	78
FIGURE 30: MODELE DE MEMOIRE DE HENKE (2010), AVEC LES COMPORTEMENTS PREDITS CODES PAR L'EHELLE DU SENTIMENT DE FAMILIARITE .....	146
FIGURE 31 : MODELE PIMMS (2010), AVEC LES COMPORTEMENTS PREDITS CODES PAR L'EHELLE DU SENTIMENT DE FAMILIARITE .....	147
FIGURE 32 : MODELE DE MEMOIRE INTEGRATIF DE BASTIN ET AL. (2019), AVEC LES COMPORTEMENTS PREDITS CODES PAR L'EHELLE DU SENTIMENT DE FAMILIARITE.....	150
FIGURE 33: MODELE FLAM : (FAMILIARITY DEPENDING ON FLUENCY ATTRIBUTION AND PROCESSING MOD, TITRE PROVISoire OUVERT A TOUTE SUGGESTION !) .....	156



# Introduction

## *Est-il possible qu'une expérience vécue ne laisse aucune trace en mémoire ?*

Cette question, à travers l'étude de la mémoire humaine fascine les hommes depuis l'Antiquité. A cette époque pourtant, la conception du souvenir était essentialiste : ce dernier existait avant d'être vécu. Un souvenir n'était alors considéré que comme une réminiscence d'expériences déjà vécues dans d'autres vies. Si au XVIIème siècle, Hume remettait déjà en question cette hypothèse, il aura fallu attendre la fin du XIXème siècle pour que les questions que soulève le souvenir et l'expérience passent du registre philosophique au registre expérimental, avec les premières études de cas de patients présentant des troubles de la mémoire étudiés par des médecins. Ce changement de paradigme s'illustrera finalement en France en philosophie au 20<sup>ème</sup> siècle, en particulier par exemple dans l'Existentialisme Sartrien : se pourrait-il que l'expérience crée la mémoire ?

La maladie d'Alzheimer constitue le cas le plus répandu de troubles de la mémoire, et son étude a été très intensive depuis les années 60. S'il reste beaucoup de zones d'ombre concernant cette maladie, un consensus semble se dégager sur la nature de l'amnésie qu'elle procure : Une impossibilité à former de nouveaux souvenirs dès les premiers stades. Pourtant, les familles et les soignants professionnels qui prennent soin des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer rapportent des expériences de changements comportementaux face à des stimuli nouveaux suite à leur exposition répétée. Souvent perçues comme de vues de l'esprit, ces observations sont pourtant très largement partagées dans les associations de malades ou même dans les EHPAD.

Dès lors, il est possible de s'interroger sur les raisons qui créent ce fossé entre le regard « profane » des personnes qui côtoient au quotidien les malades d'Alzheimer, et les résultats

présentés par la littérature scientifique des performances à des tâches expérimentales de ces derniers. Chez ces malades, il existe pourtant une controverse singulière sur les capacités d'encodage d'informations nouvelles. En effet, de très rares articles rapportent une certaine forme d'apprentissage pour des stimuli musicaux, mais sous forme d'étude de cas et avec des difficultés méthodologiques rendant le contrôle de cet apprentissage difficile à établir. Pourtant, il existe une littérature sur des patients présentant une amnésie liée à des lésions au lobe temporal médian qui sont très proches de celles observées dans la maladie d'Alzheimer. Or ce champ d'étude ne dresse pas un tableau aussi clair quant aux apprentissages possibles avec ce type de lésions.

Dès lors, nous nous proposons d'étudier dans quelle mesure la musique et d'autres types de stimuli artistiques peuvent permettre de révéler des apprentissages préservés chez les malades d'Alzheimer présentant des lésions massives au lobe temporal médian, en tentant de les révéler, de les décrire et d'en inférer la nature. Nous proposerons ensuite des pistes de réflexion sur l'apport de ces résultats aux conceptions de la mémoire, et à l'utilisation qui peut en être faite dans le cadre du soin. Afin de mener à bien ces objectifs, et de permettre un apport théorique pour comprendre, justifier et discuter notre thèse, ce manuscrit se composera de trois parties.

La première est une revue de la littérature divisée en trois chapitres. Le premier dresse un historique de la mémoire à travers la présentation de patients amnésiques célèbres, des conceptions de la mémoire qu'ils ont permis de mettre en place et des structures du lobe temporal médian impliquées dans l'apprentissage. Le deuxième porte sur les modélisations contemporaines de la mémoire et les méthodes utilisées pour l'évaluer. Le troisième décrit la maladie d'Alzheimer dans ses dimensions historique, épidémiologique, sociale, neurologique et neuropsychologique.

La deuxième partie est constituée d'études réalisés lors de la thèse. Les études 1, 2 et 3 portent sur des travaux réalisés en EHPAD avec des malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère. Elles ont toutes trois pour objectif d'étudier des capacités préservées d'encodage pour du matériel musical et pictural chez ces patients, avec l'utilisation de données neuropsychologiques et comportementales. L'étude 4 est la première publication du protocole INCAS, initié par Mathilde Groussard et Hervé Platel. Il s'agit d'une étude visant également à mieux comprendre les capacités préservées révélées dans les trois études précédentes, mais en utilisant un protocole expérimental plus complet et plus pertinent pour étudier ces phénomènes de mémoire. De plus, comme ce protocole impliquait pour chaque participant de passer un examen IRM, il a permis de confronter nos données aux patterns d'atrophie des patients.

La dernière partie permettra de discuter de nos résultats au regard de la littérature exposée dans la partie introductive, et de proposer plusieurs perspectives à nos travaux.

Enfin, nous invitons les lecteurs à consulter l'Annexe 1, composée d'éléments satellites au travail de thèse principal et ayant pour objet les aidants de malades d'Alzheimer. Elle contient un article de synthèse écrit pendant la thèse sur la question de l'aide aux aidants en France et dans le monde, ainsi que les résultats d'une étude ayant été menée pendant le confinement lié au Covid-19. Celle-ci porte sur le ressenti et la situation des aidants avant et pendant cette période en se fondant sur un questionnaire développé également au cours de la thèse.

**Mots clés : Alzheimer, mémoire, musique, familiarité**

# Partie théorique

# Historique et anatomie de la mémoire et de l'amnésie

## *Incipit*

Les questionnements à propos de la mémoire semblent remonter à aussi loin que les premiers écrits permettent de les situer. Déjà dans la Grèce antique, deux déesses cohabitaient en faisant leurs œuvres : Mnémosyne, déesse de la mémoire et des arts, et Léthé, déesse de l'oubli (qui donna son nom au fleuve des enfers dont les morts devaient boire une coupe pour oublier leur vie antérieure). Platon proposait que notre âme contienne toute la connaissance du monde, mais que notre statut de mortel nous empêchait d'y accéder. Son allégorie de la caverne en est un reflet, suggérant que nous ne puissions contempler qu'une partie de cette connaissance, incapables de nous défaire totalement de notre statut de spectateur prisonnier de nos sens immédiats. Ainsi, notre vie et nos expériences ne seraient qu'une quête de *réminiscences* d'informations que nous possédons déjà.

Quintilien fût le premier à apporter une ébauche de modèle cognitif de la mémoire, en proposant que nous puissions récupérer toutes les connaissances dont nous disposons à travers six questions (qui ?, quoi ?, où ?, quand ?, comment ?, pourquoi ?). Il semblerait que Saint-Augustin ait été le premier à localiser le siège de la mémoire dans le cerveau (ce qu'Hippocrate et Galien avaient déjà supposé), mais il partageait avec Platon l'idée que sa substance est immatérielle. Ce dualisme matière-âme est conservé et perdure jusqu'au siècle des Lumières, au cours duquel Locke ou encore Diderot commencent à parler d'une expérience issue de nos sens, et souhaitent ainsi en finir avec l'essentialisme platonicien.

Plus tard et paradoxalement, c'est à travers des spéculations de la phrénologie que Gall propose une localisation des fonctions de la pensée et du caractère en étudiant les bosses du crâne (Boshears and Whitaker, 2013), mais cette conception sera vivement discutée pendant la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle. Broca inaugurerait les premières démarches expérimentales de localisationnisme en découvrant que la destruction d'une aire particulière du cerveau (à laquelle son nom fût associé) conduisait à la perte de certaines fonctions du langage (Broca, 1861). La conception idéaliste subsiste en partie, notamment avec Bergson qui, dans *Matière et Mémoire* (1896), tout en s'appuyant sur les découvertes médicales liées à la biologie de la mémoire, propose que l'agrégation des souvenirs et leur conservation soient une propriété de l'esprit.

La première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle a amorcé une rupture épistémologique en accordant toute sa place aux travaux cliniques de l'étude de patients singuliers pour tenter de mieux

comprendre la mémoire. Mais c'est surtout au cours de la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle que les débats sur la modélisation de la mémoire humaine ont été les plus prolifiques (Rosenfield, 1988). Aujourd'hui, même si certaines connaissances semblent relativement stables quant au nombre et à la fonction des systèmes mnésiques chez l'humain, ainsi que de leurs soubassements neurologiques, de nombreux débats connexes continuent à avoir lieu au sein de la neuropsychologie de la mémoire.

Par ce travail de thèse et comme nous l'avons annoncé dans l'introduction, nous tenterons de présenter les grandes découvertes qui ont permis de préciser les caractéristiques des différents systèmes mnésiques et leur modélisation. Nous proposerons ensuite un rapport de travaux expérimentaux que nous avons réalisé portant sur la maladie de la mémoire la plus emblématique - la maladie d'Alzheimer - en faisant la démonstration de capacités d'apprentissages préservées même chez les patients à un stade avancé de la maladie. Finalement, nous discuterons dans quelle mesure ces résultats s'intègrent aux modèles de mémoire existants et peuvent apporter une « pierre à l'édifice » de la compréhension de la mémoire chez les personnes amnésiques, comme chez les sujets neurologiquement intacts.

## L'étude de la mémoire par les patients amnésiques

A la frontière entre la clinique et la recherche, la neuropsychologie s'est beaucoup appuyée sur les dissociations entre fonctions préservées et fonctions altérées pour tenter de préciser la nature et le fonction des outils de la pensée (Villeneuve and Coppalle, 2018, Annexe 2). La mémoire a notamment été un centre d'intérêt important pour cette discipline, perdant son statut de fonction unitaire pour être déclinée en sous-systèmes avec ou sans indépendance stochastique entre eux, et dont la modélisation a été -et est toujours- sujette à renouvellements et controverses (Horn *et al.*, 2016; Bastin *et al.*, 2019).

En raison de difficultés méthodologiques liées aux techniques d'imagerie cérébrale d'activation chez les sujets sains (Sutton *et al.*, 2009) comme chez les patients (Mazzone and Curatolo, 2010; Linden, 2012; Fung *et al.*, 2019), en lien notamment avec les contraintes de résolution spatiale ou temporelle, circonscrire un phénomène mnésique à une ou plusieurs structures demeure très difficile. En revanche, il existe une façon certaine de prouver la nécessité de l'implication d'une structure cérébrale dans un type d'apprentissage : c'est l'étude de patients ayant des dommages à cette même structure. Les racines de la neuropsychologie sont d'ailleurs ancrées dans les études de cas de patients, et ce sont ces mêmes études de cas qui ont permis de mettre en place la plupart des modèles de mémoire à travers l'histoire de cette science (Rosenbaum *et al.*, 2005; Villeneuve and Coppalle, 2018). L'étude de patients avec lésions innées ou acquise permet de tester *in vivo* les fonctions mnésiques, ce qui offre des modèles précieux pour rendre compte de la pertinence des hypothèses fonctionnelles des mécanismes de mémoire (Michael and Amieva, 2013). Afin de rendre hommage à ces patients, et de mettre en lumière la contribution essentielle du modèle lésionnel pour comprendre les dissociations dans la mémoire humaine, nous nous proposons de donner un aperçu narratif d'une sélection de cas historiquement importants d'atteintes de systèmes de mémoire associés à des lésions.

Claparède, psychiatre de la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle (Figure 1) rapporte cette expérience intrigante publiée en 1911 : Après qu'il eût rencontré chaque jour une patiente souffrant d'un syndrome amnésique antérograde très sévère (amnésie de Korsakoff), et qu'elle l'ait salué sans jamais le reconnaître, il cache une aiguille dans sa main avant de serrer celle de la patiente. Quelques temps plus tard, la même patiente, toujours incapable de le reconnaître, montra néanmoins des signes d'hésitation au moment de lui serrer la main, puis refusa catégoriquement. De cette expérience, Claparède conclut qu'il existe une mémoire traumatique et/ou émotionnelle, qui pourrait être conservée même sans possibilité d'encodage explicite (Eustache, Desgranges and Messerli, 1996; Nicolas, 1996). Il s'agit historiquement du premier cas rapporté concluant à la possibilité de constituer un apprentissage malgré une amnésie massive.



Figure 1 : Edouard Claparède (à gauche) et Sergueï Korsakoff (à droite), fondateurs du club des "barbus de la mémoire" dicit Béatrice Desgranges

Dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, Scoville et Milner (Scoville and Milner, 2000) rapportent l'étude d'un patient particulier, Henry Molaison (ou H.M., Figure 2). Cet homme, opéré en 1953 d'une épilepsie pharmaco-résistante par résection d'une large partie de lobes temporaux médians, en particulier des deux hippocampes, souffre d'une amnésie antérograde massive, aussi bien épisodique que sémantique, sans baisse de QI ou de capacités de raisonnement. Pourtant, après quelques années, H.M. a été capable d'encoder un certain nombre d'informations (e.g. le fait qu'il ait des problèmes de mémoire, le plan de sa maison, le fait qu'une personne appelée Kennedy était décédée, etc.). Il demeure également capable d'apprendre un certain nombre de compétences nouvelles (Milner, Corkin and Teuber, 1968), ce qui donne du poids à la conception de la mémoire en deux systèmes -déclaratif et non déclaratif- indépendants. Par ailleurs, il semble souffrir d'une amnésie rétrograde d'environ 11

ans. Si ce cas est célèbre, c'est tout d'abord qu'il réaffirme la distinction entre amnésie rétrograde et antérograde, et la possible dissociation des systèmes de mémoire associés (Dossani, Missios and Nanda, 2015). En revanche, il remet également en perspective l'implication nécessaire de l'hippocampe dans la formation de nouveaux souvenirs, en particulier le priming, le conditionnement ou encore la mémoire procédurale (Squire and Zola, 1996; Clark and Maguire, 2016). Dans les mêmes années, des systèmes de mémoire strictement indépendants ont donc été proposés pour l'apprentissage émotionnel (Ledoux, 1993) ou les arcs-réflexes (Thompson and Krupa, 1994). Le lobe temporal médian était alors considéré comme le siège de la mémoire déclarative, ce qui est toujours une théorie supportée dans la littérature moderne malgré certaines controverses qui seront discutées dans le chapitre suivant (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2008; Wixted and Squire, 2011).



Figure 2: Brenda Milner (à gauche) et Henry Molaison (à droite), un grain de sel dans leurs cheveux...

Kent Cochrane (K.C., Figure 3) représente une preuve éloquent de ce que signifie conscience autoéotique, c'est à dire la conscience que nos propres souvenirs nous appartiennent (voir Encart 1). Sa vie neurologique fût assez mouvementée, en effet puisqu' il naît prématuré en 1951, et reçoit une botte de foin sur la tête à ses 16 ans, puis est impliqué peu après dans une collision automobile à faible vitesse. Aucun de ces accidents ne semble pour autant compromettre la cognition de K.C. qui devient responsable logistique et qualité dans une usine locale. Cependant, à la suite d' un accident de mobylette, qui a conduit à un geste chirurgical afin de drainer un hématome sous dural gauche puis une résection quasi-complète de l'hippocampe (Rosenbaum *et al.*, 2005), il perd toute capacité à créer de nouveaux souvenirs

dont il est l'acteur (Tulving *et al.*, 1988). En cela, il présente une particularité par rapport à H.M., car il aura toute sa vie l'impression que les souvenirs de son passé ne lui appartiennent plus, qu'il ne peut que les revivre mentalement comme spectateur d'un souvenir de quelqu'un d'autre. Même s'il garde une conception du temps (comme il peut le décrire de façon très fidèle), il perd également l'aspect personnel, ressenti du passage du temps. Cependant, sa mémoire sémantique et sa conscience noétique (conscience associée au fait de savoir que l'on connaît quelque chose, voir Encart 1) sont remarquablement préservées, et il sera même capable d'apprendre un certain nombre d'informations factuelles sur le monde.



Figure 3: Endel Tulving, méditatif (à gauche) et Kent Cochrane (à droite)

A la toute fin du 20<sup>ème</sup> siècle, Vargha-Khadem (Vargha-Khadem *et al.*, 1997) propose la description de trois enfants (Jon, Beth et Kate) présentant une amnésie développementale liée à des lésions néo-natales en particulier dans la région hippocampique (Figure 4). Pour les trois, les tableaux cliniques étaient assez semblables : troubles spatiaux, désorientation temporelle et troubles épisodiques massifs au premier plan (Vargha-Khadem *et al.*, 1997). Si ces symptômes sont attendus chez des personnes avec des lésions hippocampiques acquises, ils contrastent en revanche chez ces enfants qui présentent une préservation de leur mémoire sémantique, de leur mémoire procédurale et de leur mémoire à court terme. Ces trois sujets illustrent ici les possibilités d'encodage sans hippocampe (en mémoire sémantique et procédurale en particulier). Ainsi viennent-ils directement appuyer le modèle de Tulving (1985) en supportant l'hypothèse d'un encodage sériel et partiellement indépendant. Cependant Squire et Zola (1998) contestent les résultats obtenus par Vargha-Khadem *et al.* (1997) en faisant l'hypothèse que la mémoire épisodique des enfants étudiés était partiellement fonctionnelle, et que l'état de leurs connaissances sémantiques était inférieur à ce qu'elles auraient dû être. Nous verrons par la suite que ces controverses ne sont toujours pas aujourd'hui arbitrées.

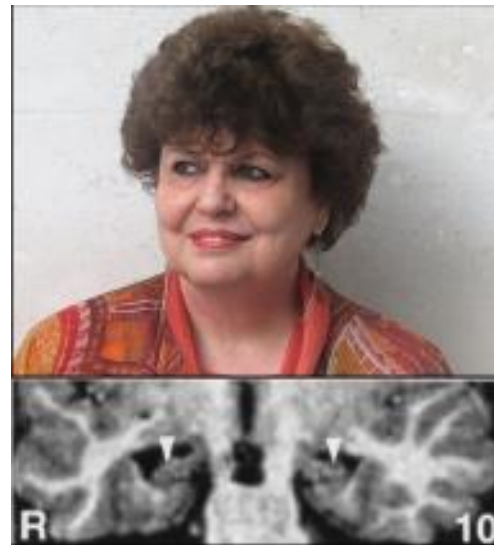


Figure 4: Faraneh Vargha-Khadem (au-dessus), et l'IRM de Beth (en dessous), issue de Vargha Khadem, 1997

Manns et Squire (1999) discutent l'année suivante la possibilité que les enfants présentés par Vargha-Khadem aient mis en place pendant leur développement des mécanismes de compensation, en raison de la nature très précoce de leurs dommages cérébraux. Pour vérifier cette théorie, Mayes *et al.* (2002) proposent un autre cas clinique : Y.R. Cette patiente, avait subi un accident vasculaire ischémique à l'âge adulte ayant entraîné des dommages à l'hippocampe liés (Figure 5). Or elle pouvait encore reconnaître des personnes et des événements qui étaient devenus célèbres après l'occurrence de ses lésions. Elle avait également conservé la capacité à classer les personnes célèbres selon leur catégorie (e.g. artistes, politiciens, etc.).

Cependant, elle ne pouvait pas catégoriser les événements ni dater des personnes célèbres grâce à leur nom (Holdstock, 2002). Le statut de ces apprentissages à la suite de ses lésions à l'hippocampe ne paraissait pas clair. Pourtant, un examen très rigoureux de la mémoire liée à la reconnaissance avec différents types de stimuli (e.g. mots, visages, bâtiments, objets, etc.), a montré qu'une condition de choix forcé permettait de mettre en lumière des capacités de reconnaissance préservées, mais que les associations intra- et inter- items de la même catégorie et la reconnaissance d'associations entre items de différentes natures (comme les visages avec les mots) étaient très fortement perturbés (Pascalis *et al.*, 2004). Ce résultat a été plusieurs fois répliqué (Holdstock *et al.*, 2005; Konkel *et al.*, 2008) et a permis une clarification du type d'apprentissages possible sans hippocampe, en particulier pour les items singuliers, et pour les

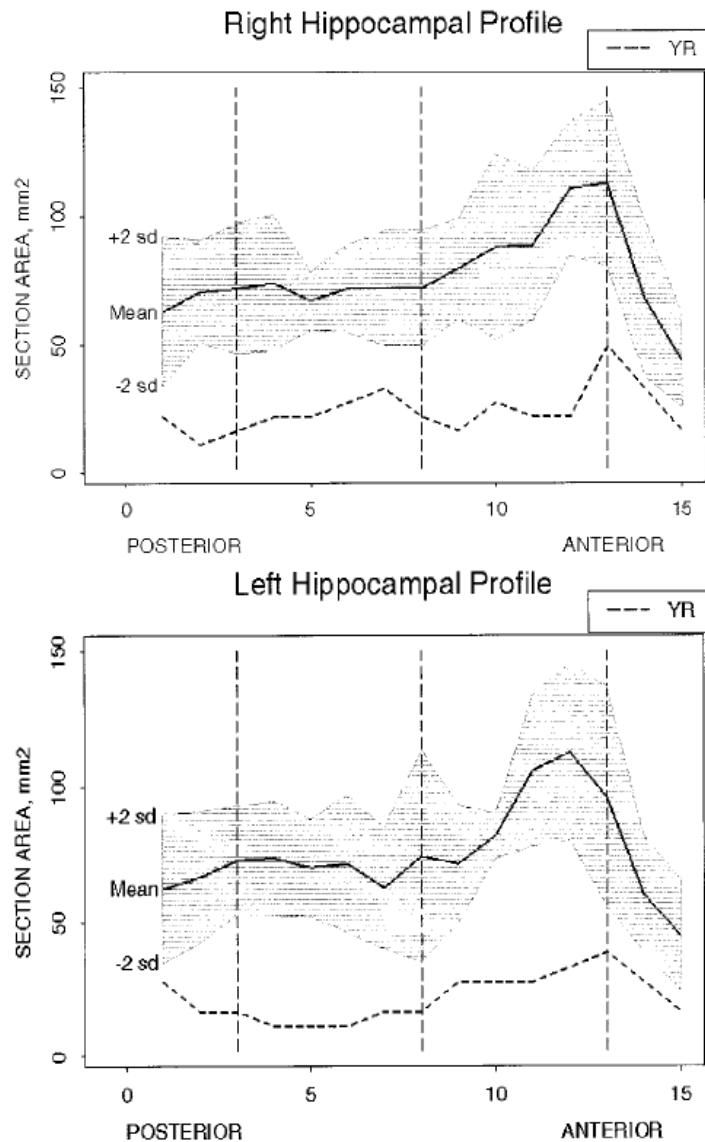


Figure 5: Courbes représentant la volumétrie de l'hippocampe de YR (en pointillés), comparés à la moyenne (ligne noire) et l'écart type (zone grisée) de huit patients appariés en âge, tiré de Mayes *et al.*, 2004

associations entre stimuli de même nature ou interdépendants. Bien que des apprentissages associatifs soient possibles, ils ne possèdent pas les caractéristiques qui permettent de les qualifier comme épisodiques *stricto sensu* (en raison de l'absence de conscience autoéotique ou du sentiment de reviviscence, voir partie 1.3.2). Ce cas de patiente avec lésions hippocampiques acquises vient confirmer la théorie selon laquelle il est possible de reconnaître des éléments de notre environnement en utilisant aussi bien la familiarité (sémantique), que la recollection (épisodique), mais que ces deux processus sont distincts (comme proposé par Yonelinas, 1999) et au moins partiellement indépendants.

Toujours en faveur de cette dernière théorie, un cas unique et particulièrement troublant a été présenté par Bowles *et al.* (2007), la patiente N.B. Celle-ci était capable de mobiliser ses capacités de mémoire épisodique sans difficultés majeures, alors que ses capacités de reconnaissance basées sur la familiarité étaient très fortement altérées. La spécificité des lésions acquises suite à une résection chirurgicale de foyers épileptogènes de cette patiente était une atteinte circonscrite au cortex périrhinal et à l'amygdale gauche en particulier, avec une préservation de l'hippocampe bilatéral (Figure 6). Ce dernier cas confirme l'hypothèse d'une dissociation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique, mais qui

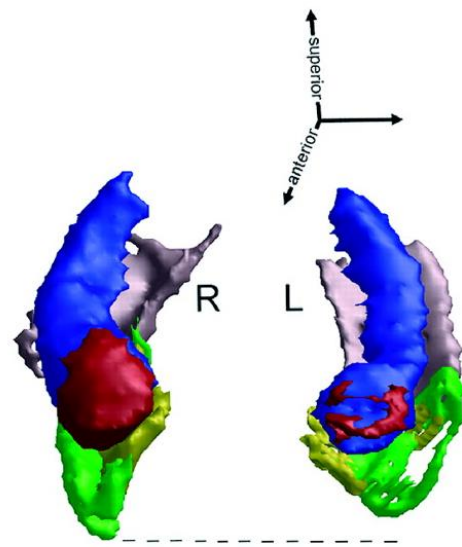


Figure 6: Les lésions remarquablement circonscrites à l'amygdale (en rouge) et au cortex périrhinal (en vert) de la patiente N.B., alors que son hippocampe (en bleu) et son cortex entorhinal (en jaune) sont préservés.

va pour la première fois dans le sens d'une mémoire épisodique fonctionnelle et d'une mémoire sémantique perturbée, ce qui en fait un cas particulièrement remarquable pour conforter l'hypothèse de leur indépendance stochastique.

Nous avons ainsi choisi de présenter quelques-uns des cas les plus emblématiques de patients avec des lésions focales ayant permis de vérifier ou d'établir des hypothèses sur l'implication des structures cérébrales dans les processus mnésiques. Ces études de cas peuvent se constituer en modèle des formes d'apprentissage préservées avec des lésions neurologiques circonscrites ou étendues. Si les performances et les explications en fonction des patients et des chercheurs diffèrent, il n'en demeure pas moins une apparente possibilité d'encoder des informations, de nature non-épisodique, même avec des lésions rendant impossible la mobilisation de l'hippocampe. Cependant, au-delà de toutes les hypothèses formulées pour

rendre compte de la préservation partielle des capacités d'encodage sans engagement de l'hippocampe, il semble de plus en plus évident que ce dernier n'est pas le seul passage obligé à la formation de traces mnésiques chez l'humain. Par conséquent, il apparaît clairement que la mémoire ne se résume pas à un système unitaire, mais en une multitude de sous-systèmes chacun spécialisé dans des traitements de l'information particuliers.

## Mémoire, mémoires ?

Comme nous avons pu le constater, les modélisations de la mémoire sont d'autant plus difficiles qu'il existe une très grande hétérogénéité de patterns d'amnésie antérograde (Tulving *et al.*, 1988; Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Kitchener, Hodges and McCarthy, 1998; Cavaco *et al.*, 2004). A travers la partie suivante, nous souhaiterions rendre compte des avancées les plus significatives dans le domaine de la modélisation par dissociation de la mémoire, en lien avec l'étude des patients présentés précédemment. Nous y exposerons les principales contributions qui ont permis d'aboutir aux conceptualisations contemporaines de la mémoire sur lesquels les recherches en neuropsychologie de la mémoire humaine se sont appuyées jusqu'à aujourd'hui.

### *D'un système unitaire à un modèle à plusieurs systèmes*

Si la mémoire a longtemps été considérée comme un système unitaire, les travaux de Korsakoff (cités par Witkowski *et al.*, 2008) sont sans doute les premiers publiés à avoir apporté des preuves de leur indépendance : distinction entre la mémoire récente et ancienne, entre la mémoire des connaissances (mémoire sémantique) et des événements (mémoire épisodique), et entre la mémoire qu'on est conscient d'acquérir ou d'avoir acquis (explicite) et celle pour laquelle ce n'est pas le cas (implicite). De même, d'autres patients présentant des syndromes amnésiques, et en particulier H.M., ont largement contribué à développer des modèles non-unitaires de la mémoire, avec pour enjeu de délimiter et de décrire au mieux les différents systèmes qui la constitue.

Si la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle n'a pas vu paraître d'évolutions majeures dans l'étude de la mémoire, sa seconde moitié verra naître les travaux fondateurs de la neuropsychologie de la mémoire moderne, notamment avec la formulation des hypothèses de systèmes différents et partiellement indépendants. La séparation la plus fondamentale est celle entre mémoire implicite (pour laquelle il n'y a pas de conscience de récupérer l'information) et mémoire explicite (pour laquelle la récupération est consciente), proposée par Graf et Schacter (1985). Squire et Zola-Morgan (1988) s'inspireront de cette dissociation, en proposant la

terminologie de mémoire déclarative (qui peut être verbalisée) et mémoire non-déclarative (qui ne peut pas l'être) (Figure 7).

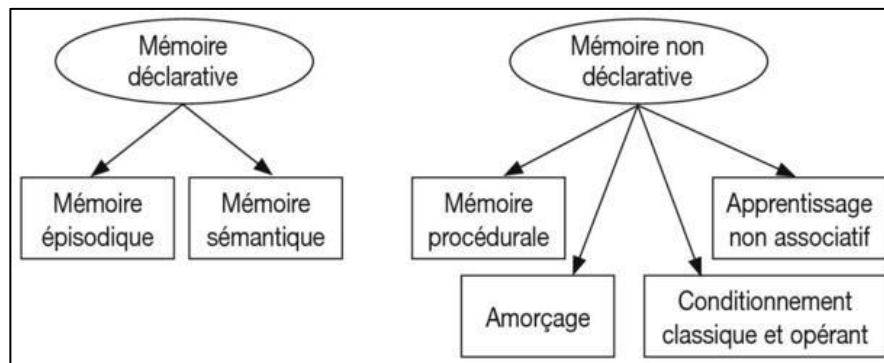


Figure 7: organisation de la mémoire selon le modèle de Squire et Zola-Morgan, adapté de Croisile (2009)

Cette dernière distinction est fondée sur la possibilité de rendre compte de l'apprentissage par un comportement verbal, rendu possible uniquement grâce à l'hippocampe, en faisant le siège de la mémoire déclarative (Squire and Zola-Morgan, 1988). A travers cette vision, la mémoire explicite (ou déclarative) est opposée à un ensemble plus hétérogène de capacités mnésiques diverses (mémoire procédurale, priming, conditionnement, etc.), qualifiées d'implicite (ou non-déclaratives)<sup>1</sup> avec comme dénominateur commun une absence de besoin de remémoration consciente de l'apprentissage (Jaffard, 2011).

Ainsi, l'étude de la mémoire par dissociation permet une modélisation de ses sous-systèmes. Cela rend possible l'identification de systèmes spécifiques à la nature de certaines informations (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2010), et fournit un premier pas dans la compréhension de l'hétérogénéité des compétences mnésiques chez les sujets sains, mais aussi chez les patients présentant de troubles de mémoire (Desgranges and Eustache, 2011). Si cette distinction a permis une grande avancée dans l'étude et la compréhension de la mémoire, de nombreux comportements ne pouvaient, cependant, toujours pas être expliqués sur la base de cette unique dissociation, et ont nécessité une modélisation plus poussée des différents systèmes de la mémoire humaine.

### *Une dissociation fondée sur le niveau de conscience et l'indépendance*

Une contribution qui a alors profondément marqué l'étude de la mémoire est celle de Tulving (1985; 1995), avec le modèle « SPI » (Encodage Sériel, stockage Parallèle,

<sup>1</sup> Nous choisissons à partir de maintenant de conserver uniquement la terminologie de Graf et Schacter (1985), à savoir mémoire explicite et mémoire implicite, car c'est celle qui est le plus souvent rencontrée dans la littérature, et la plus pertinente pour les cadres théoriques que nous présenterons.

récupération Indépendante). Reprenant les dissociations proposées par ses pairs (Graf and Schacter, 1985; Squire and Zola-Morgan, 1988), il propose une distinction fondée sur le niveau de conscience inspirée par le patient KC (Encart 1), en opposition au modèle purement « paralléliste » de Squire et Zola-Morgan (1988). Tout en gardant l'idée d'une distinction entre mémoire implicite et explicite, il propose une organisation des systèmes hiérarchique, avec un parcours de l'information de systèmes inférieurs vers des systèmes supérieurs, mais aussi des boucles rétroactives des systèmes supérieurs vers les systèmes inférieurs.

A la même époque que la parution du SPI, un débat existe pourtant quant à savoir si la mémoire épisodique est stochastiquement indépendante de la mémoire sémantique, ou simplement « emboîtée » dans cette dernière (Lieury, 1979; Tulving, 1985). Sans remettre en question l'existence de ces deux systèmes, une hypothèse propose que la mémoire épisodique fait partie du système sémantique. Pour arriver à cette conclusion, des auteurs ont proposé des paradigmes de différenciation entre ce qu'ils appellent reconnaissance<sup>2</sup> (considérée comme sémantique) et rappel (considéré comme épisodique) fondés sur la présentation de couples de mots avec une proximité sémantique plus ou moins élevée (Martin, 1975; Bartling and Thompson, 1977; Lieury, 1979). Leurs résultats indiquent que les mots non-reconnus mais rappelés dépendraient essentiellement de la proximité sémantique des couples de mots, alors que les mots non-reconnus mais rappelés indiqueraient un stockage de l'épisode dans l'indice associé et non le mot cible de la paire. Cette hypothèse d'emboîtement a cependant été peu étudiée après les années 80, et a laissé place à des théories davantage fondées sur une continuité entre les systèmes épisodiques et sémantiques (Banks, 1970), ou sur la dissociation stochastique entre ces deux systèmes (Yonelinas, 1994), pour lesquelles le niveau de preuve était supérieur.

---

<sup>2</sup> La terminologie ayant évolué depuis les années 80, le terme utilisé maintenant serait familiarité, ou reconnaissance fondée sur la familiarité (Jacoby, 1991)

## Le SPI de Tulving Conscience et mémoire

Dans son modèle « SPI » (serial, parallèle, indépendant), Tulving (1985; 1995) considère que l'information est encodée de manière sérielle (l'encodage dans un système dépend de la qualité de l'encodage dans un système inférieur, il est donc possible d'encoder une information en mémoire sémantique même si la mémoire épisodique est défaillante) et est stockée en parallèle dans différents systèmes. Chaque pièce de l'information de chaque système peut être rappelée indépendamment des informations contenues dans les autres systèmes. Les différents systèmes de mémoire qui sont postulés dans ce modèle sont toujours utilisés dans la recherche contemporaine, malgré les controverses sur leur organisation. Ils restent d'ailleurs les principales fonctions explorées lors des bilans neuropsychologiques

Le **système de représentations perceptives (PRS)** désigne comme la mémoire procédurale un système de mémoire implicite. Il s'agit de notre capacité inconsciente à identifier des images, même altérées, lorsqu'on les a déjà vu précédemment, autrement appelé amorçage perceptif (Beaunieux et al., 2003). Selon Tulving, il s'agit également du système qui nous permet de reconnaître les stimuli sensoriels précédemment éprouvés.

Ce système met en jeu la **conscience anoétique** qui fait référence aux processus ne nécessitant pas une récupération consciente en mémoire.

La **mémoire sémantique**, appartenant à la catégorie de mémoire explicite, est mobilisée dans le traitement des informations factuelles sur le monde, dépouillées de leur contexte d'acquisition. L'encodage pourrait passer par une sémantisation depuis la mémoire

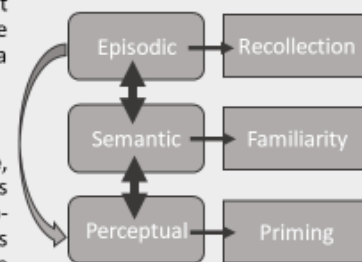
épisodique, à travers la répétition grâce à la mémoire de travail, ou par un encodage direct depuis le PRS.

Ce système de mémoire est supporté par la **conscience noétique**, qui peut être décrite comme la conscience de l'objet de la mémoire, sans pour autant que l'individu aie conscience de faire partie du souvenir. En effet, il n'est pas nécessaire d'avoir une perspective personnelle sur une information en mémoire sémantique pour la connaître. Ainsi, ni la familiarité ni la reconnaissance ne nécessitent que l'individu se souvienne de son implication dans l'objet de la récupération.

La **mémoire épisodique**, impliquée dans les souvenirs associés à un contexte spatio-temporel, est le système le plus élaboré, mais aussi le plus fragile de la mémoire humaine. Elle fait référence aux souvenirs propres à l'individu, impliquant son point de

vue et nécessitant un voyage mental dans le temps pour être récupérés.

Son niveau de conscience associé est **autonoétique**, et se rapporte au fait d'adopter une perspective personnelle et d'attribuer des détails contextuels à l'objet de la mémoire. Ce niveau de conscience est le seul qui implique la personne dans son souvenir, et lui qui donne une perspective subjective.



Encart 1: Articulation des systèmes de mémoire et niveau leur de conscience associée selon le modèle SPI de Tulving (1985 ; 1995)

### Une distinction fondée sur les processus

Si le modèle de Tulving met l'accent sur le niveau de conscience associée à un souvenir, d'autres modèles plus récents, notamment appuyés sur des approches d'imagerie cérébrale, proposent une dissociation fondée sur le type de reconnaissance d'un stimulus comme l'indice permettant d'établir le système de mémoire associé (Yonelinas, 2002; Turriziani *et al.*, 2008). En son temps, William James (1890) fut le premier à proposer le fait que la reconnaissance ne soit pas un processus unitaire. Cependant, il aura fallu près de 100 ans pour que cette idée soit reprise par les sciences cognitives (Mandler, 1980). La conceptualisation moderne la plus célèbre de cette hypothèse est portée par le modèle « *dual process* » (Aggleton, Brown and Wan, 1999; Yonelinas, 1999) qui propose une forme d'unification des travaux cités précédemment. Cette théorie postule que les informations stockées en mémoire déclarative (ou explicite) sont récupérées par un système de reconnaissance, mais que celle-ci serait subdivisée en deux processus : la familiarité et la recollection. Ici, la recollection ferait référence à la récupération en mémoire épisodique, au fait de se souvenir, alors que la familiarité illustrerait l'accès à la mémoire sémantique, au fait de savoir que nous connaissons un objet, sans pour autant récupérer les détails associés à l'encodage (Mandler, 1980; Knowlton and Squire, 1995).

La différence entre recollection et familiarité, comme pour la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique, tiendrait donc au fait de pouvoir ou non rappeler des informations non présentes perceptivement, en particulier le contexte spatio-temporel associé à la présentation de l'objet, ou comme le formulerait Tulving, au fait de pouvoir faire un voyage mental dans le temps pour récupérer le contexte d'encodage (Eustache and Desgranges, 2008). Cette conception permet essentiellement de faire la synthèse entre les modèles présentés précédemment, proposant la reconnaissance comme illustrant l'accès à un système à part entière (à l'image de la mémoire explicite), séparé des autres formes de mémoire (implicite). Cependant, il propose également de le dissocier en deux processus, la recollection qui ferait intervenir la mémoire épisodique et la familiarité qui ferait intervenir la mémoire sémantique (Tulving *et al.*, 2016). Un aspect important de ce modèle est l'attribution de la familiarité au système sémantique plutôt qu'aux représentations perceptives comme postulé par Tulving (Tulving and Gazzaniga, 1995), ce qui crée un changement significatif dans l'interprétation possible des résultats des études passées comme contemporaines utilisant des paradigmes d'apprentissage liés à la reconnaissance de stimuli précédemment appris.

### *Vers le paradigme de la fonction*

Comme nous l'avons développé, l'étude de la mémoire humaine à travers les patients amnésiques a permis, jusque dans les années 90, des modélisations de la mémoire fondées sur différents phénomènes (nature, processus, niveaux de conscience, fonction, etc.). Mais le paradigme de la lésion a bientôt été supplanté par celui de la fonction, par suite du développement des techniques d'imageries cérébrale anatomiques et fonctionnelles plus fines. A partir de la fin des années 90, grâce aux possibilités d'observation *in vivo*, le lobe temporal médian, considéré comme épiceutre de la mémoire explicite, a été scruté dans l'espoir d'arbitrer la validité des modèles établis par les grands explorateurs de la mémoire et leurs patients (Squire, 1992; Squire *et al.*, 1992; Morris *et al.*, 1996; Bobinski *et al.*, 1999). La partie suivante aura pour objet de rendre compte des principaux travaux d'imagerie ayant permis de mieux comprendre l'organisation fonctionnelle de cette structure fondamentale pour la mémoire (Valenstein *et al.*, 1987; Jack *et al.*, 1997; Schacter and Wagner, 1999).

## Lobe temporal médian et apprentissages

Les réseaux impliqués dans la mémoire déclarative ou la sous-tendant sont très larges (Schacter, Addis and Buckner, 2007), et des hypothèses neuroanatomiques nouvelles sont régulièrement proposées pour les préciser ou les étendre (Squire, Wixted and Clark, 2007; Henke, 2010; Henson and Gagnepain, 2010; Gilmore, Nelson and McDermott, 2015; Bastin *et al.*, 2019). En revanche, la littérature contemporaine fait très largement consensus sur le rôle fondamental du lobe temporal médian (LTM) dans l'encodage et la récupération en mémoire épisodique et sémantique. Jusque dans les années 90, il existait de grosses divergences d'opinions parmi les chercheurs quant à la possibilité d'acquérir des informations déclaratives avec un LTM atrophié ou lésé (en particulier l'hippocampe), ou sans passer par un encodage en mémoire épisodique (Lieury, 1979; Squire and Zola, 1996; Mishkin, Vargha-Khadem and Gadian, 1998). Cependant, le perfectionnement des techniques d'exploration cérébrale et des recherches cliniques a contribué à affiner la compréhension de cette structure et de son fonctionnement, sans pour autant parvenir à un consensus.

### *Lobe temporal médian et mémoire(s)*

Le LTM est considéré comme non-essentiel aux formes d'apprentissage implicite (Henke, 2010, voir Figure 8), même si l'utilisation de ses structures peut en faciliter l'acquisition (Brown and Robertson, 2007; Gagnepain *et al.*, 2008). L'encodage en mémoire procédurale chez les sujets sains, par exemple, nécessite de mobiliser aussi bien la mémoire épisodique que la mémoire de travail (Maxwell, Masters and Eves, 2003; Beaunieux *et al.*, 2006), mais cet effet semble facilitateur et non essentiel (Middleton and Schwartz, 2012; White *et al.*, 2014). De plus, comme il est proposé depuis les années 50, la nature des apprentissages moteurs ne peut être étudiée uniquement sur la base de données comportementales (Fitts, 1954). Des études d'imagerie ont montré que le stockage et la récupération en mémoire procédurale passent essentiellement par le striatum et les ganglions de la base (Kreitzer, 2009), le cervelet (Saywell and Taylor, 2008) ainsi qu'une partie du système limbique (Shu, Hasenstaub and McCormick, 2003).

Le PRS (système de mémoire perceptive, voir Encart 1), dont la fonction est très largement étudiée à travers le priming, repose essentiellement sur le néocortex extrastrié, occipital, temporal et préfrontal (Lebreton *et al.*, 2001; Lustig and Buckner, 2004; Squire, 2004; Wright *et al.*, 2006; Ghuman *et al.*, 2008), même si comme pour la mémoire procédurale (et

comme prédit par Tulving), il peut être en interaction avec d'autres systèmes de mémoire, notamment épisodique (Gagnepain *et al.*, 2008).

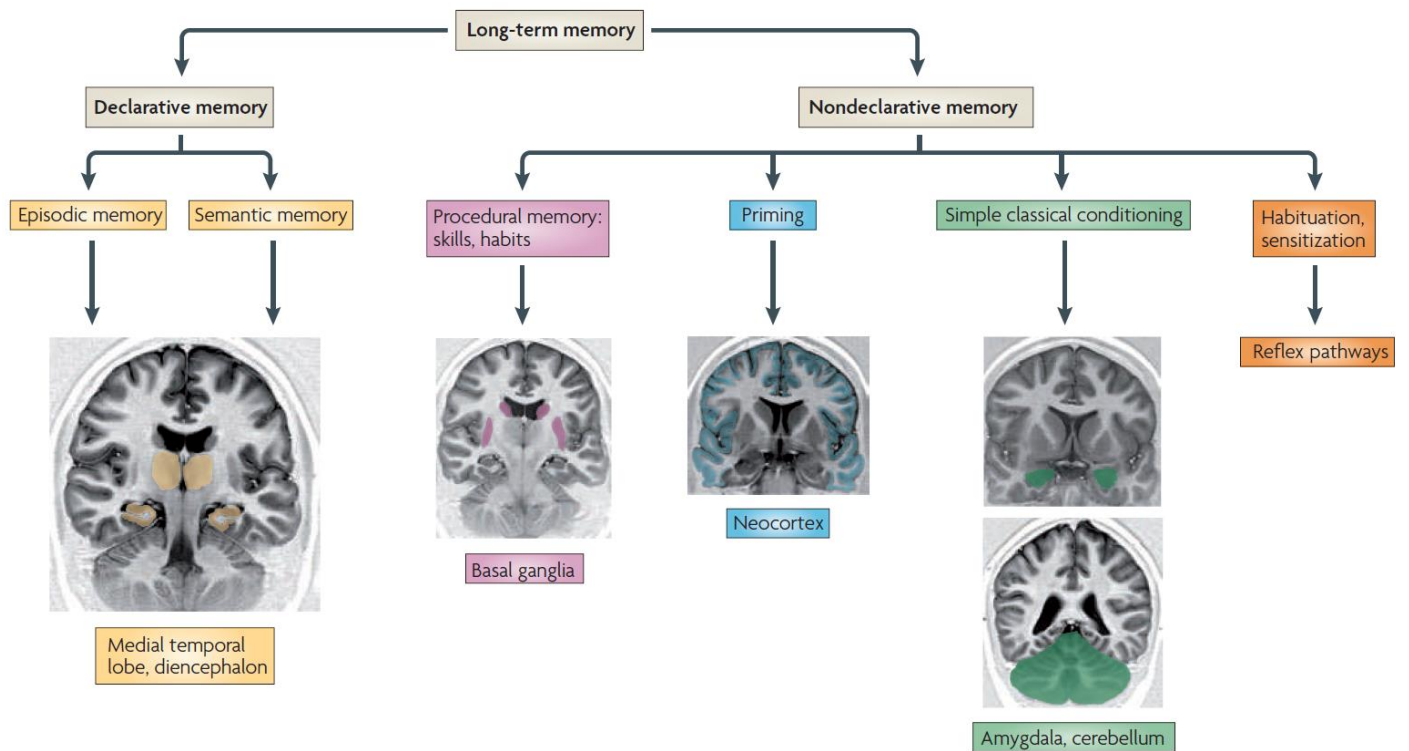


Figure 8: Les principaux systèmes de mémoire et leurs sous-basements anatomiques comme prédits par les modèles neuropsychologiques d'avant les années 2000 (Graf et Schacter, 1985 ; Squire, 1992 ; Tulving, 1995), tiré de Henke (2010)

Si l'étude des aptitudes mnésiques non-déclaratives tend vers une modélisation consensuelle (Beaunieux, Lebreton and Giffard, 2003; Schott *et al.*, 2005; Ettliger, Margulis and Wong, 2011), l'étude de l'anatomie de la mémoire du LTM pose en revanche de nombreux problèmes. D'une part, il existe des différences de conceptualisation qui la sous-tendent comme nous l'avons décrit au chapitre précédent, mais aussi en raison des difficultés techniques d'interprétation des données d'imagerie anatomiques (IRMa), fonctionnelles (IRMf) ou de diffusion (DTI) que ce soit chez les sujets sains ou chez les patients (Pike, 2012; Sulzer *et al.*, 2013; Despotović, Goossens and Philips, 2015; Fung *et al.*, 2019; Roebroek, Miller and Aggarwal, 2019). Pour bien comprendre le sens de ces divergences, il convient de décrire les différents modèles neuropsychologiques et neurocognitifs du fonctionnement de la mémoire déclarative, et de la nature présumée des informations que les sous-composants du LTM permettent d'encoder et de récupérer.

Nous avons fait le choix de nous concentrer ici sur le LTM bien qu'il existe des amnésies diencephaliques, dont l'exemple prototypique est le syndrome de Korsakoff (Korsakoff, 1889), pour lequel certains questionnements sur les possibilités d'apprentissage sont très proches de celles que nous soulèverons ici (Komatsu *et al.*, 2000; Caulo *et al.*, 2005; Pitel *et al.*, 2009).

Ces amnésies, bien que partageant de nombreuses caractéristiques avec les amnésies temporales, sont en dehors du champ d'intérêt nécessaire pour appréhender notre propos, mais leurs caractéristiques seront davantage développées dans la partie Discussion.

Dans ce chapitre, afin de mieux appréhender et circonscrire la nature des apprentissages liés au LTM, nous passerons en revue les grandes structures qui le constituent, à travers les théories sur leur fonctionnement et le type d'apprentissage qu'elles supportent.

### *Anatomie du lobe temporal médian*

Afin de guider la lecture des théories sur le fonctionnement du lobe temporal médian, nous proposons de commencer par une brève description anatomique de ses sous-structures, l'hippocampe, le cortex parahippocampique (PhC), les cortex entorhinal (ErC) et perirhinal (PrC) et l'amygdale (Figure 9).

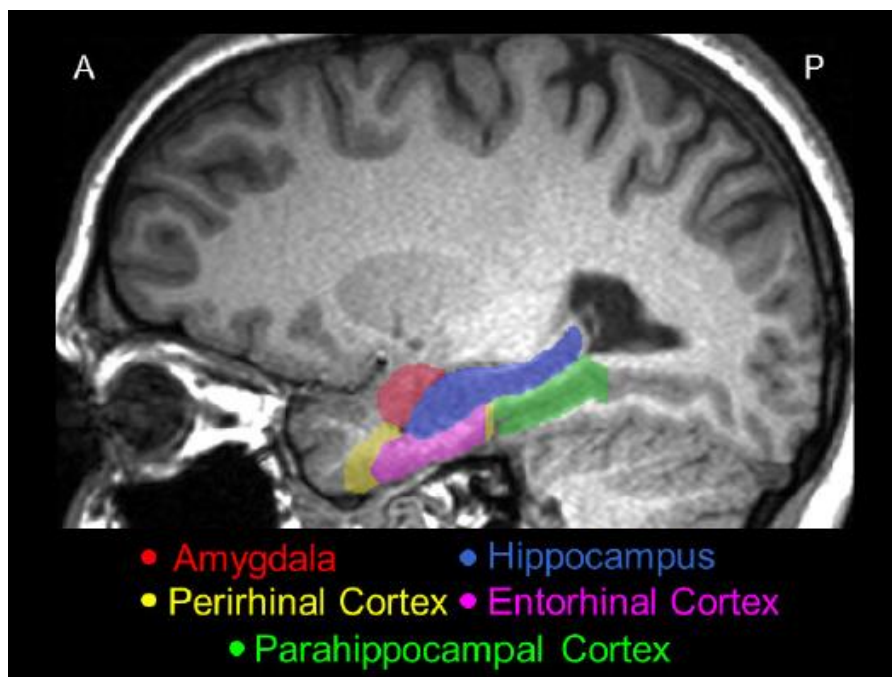


Figure 9 : Segmentation des sous-structures du lobe temporal médian, Moore et al., 2014

L'hippocampe est souvent la première structure associée au lobe temporal médian, tant son étude a été intense chez l'humain comme l'animal. Il siège dans la corne temporale du ventricule latéral, enroulé autour du mésencéphale (Figure 9). Il est constitué de deux structures principales, la corne d'Ammon et le gyrus denté. Quatre sous-champs de l'hippocampe ont été distingués en raison de la spécificité des neurones pyramidaux qui les constituent, numérotés de CA1 à CA4. Inférieur à l'hippocampe et situé sur la partie postérieure du LTM, nous trouvons un complexe classiquement désigné comme cortex parahippocampique. Le

subiculum, antérieur à CA1 est situé dans le cortex parahippocampique, mais souvent étudié avec l'hippocampe en raison de leur proximité fonctionnelle (O'Mara, 2005).

Parmi les autres structures constituant le LTM, il est possible de citer les cortex perirhinaux et entorhinaux, positionnés de façon antérieure et inférieure par rapport à l'hippocampe, le cortex entorhinal étant sur la face la plus externe. Une division entre cortex entorhinal latéral et médian est également proposée ; elle est basée sur des études d'imagerie fonctionnelle proposant une différenciation du rôle des deux sous-parties (Witter *et al.*, 2017). Le cortex périrhinal est niché dans la face la plus externe du lobe temporal médian, dans le prolongement du cortex parahippocampique, légèrement inférieur mais plus antérieur que l'hippocampe. Enfin, l'amygdale se situe dans la partie supérieure antérieure du LTM, dans le prolongement de l'hippocampe. Même si cette structure n'est pas toujours considérée comme partie intégrante du LTM, plusieurs études attestent de son importance dans les phénomènes de mémoire, y compris déclaratifs (McGaugh, Cahill and Roozendaal, 1996; McGaugh, 2004; Roozendaal *et al.*, 2008).

### ***Mémoire épisodique, recollection et hippocampe***

La quasi-totalité des syndromes amnésiques épisodiques antérogrades -à l'exception des amnésies diencephaliques- suppose une neutralisation temporaire ou permanente de l'hippocampe (Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Guillery *et al.*, 2001; Cipolotti and Bird, 2006; Mayes, 2015). Un symptôme commun à tous ces syndromes est l'impossibilité d'encoder des souvenirs épisodiques. Il a donc été postulé très tôt que le rôle principal de l'hippocampe est la création de l'épisodicité des souvenirs, mais la nature précise de son rôle est toujours sujette à débats, avec des partisans d'une fonction unique déclinée en plusieurs utilisations, et ceux d'une multitude de fonctions (Whishaw, Cassel, et Jarrard, 1995, Buzsaki et Moser 2013, Eichenbaum et Cohen 2014, Maguire et Mullally 2013).

Des modèles fondés sur la fonction cognitive

### **Une perspective allocentrée du monde : *Cognitive map theory***

Une des premières hypothèses sur le fonctionnement de l'hippocampe provient de O'Keefe et Nadel (1979), qui proposent que son rôle est de donner une perspective allocentrée du monde. Ces représentations allocentrées permettent de créer des souvenirs épisodiques et autobiographiques dont le sujet se sent acteur, avec une dimension spatiale et temporelle (Best, White and Minai, 2001). Cette théorie vient de deux découvertes issues du modèle animal : la découverte de O'Keefe (O'Keefe and Dostrovsky, 1971) quant au codage des informations

spatiales par l'Hpc, et de celle très célèbre de la potentialisation à long terme, permettant un apprentissage hippocampique associatif, rapide et à long terme d'informations flexibles (Bliss and Lømo, 1973). Il existerait tout de même une possibilité de créer des souvenirs égocentrés sans Hpc, mais ceux-ci seraient dépourvus de dimension épisodique (Easton, Webster and Eacott, 2012). Même chez les tenants de cette théorie, certains auteurs en ont établi des variantes en prenant en compte les résultats notamment des études chez l'humain (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, et Tanila, 1999).

### **Une structure associative : *Relationnal theory***

La *relational theory* présuppose que la fonction première de l'Hpc est de constituer des représentations d'associations entre des éléments disparates. Selon cette théorie, l'Hpc a trois fonctions : les représentations associatives, l'organisation séquentielle et la mise en réseau par relation. La dimension spatio-temporelle serait uniquement une conséquence de ces fonctions. Cette vision d'un rôle avant tout associatif de l'hippocampe a été également postulée par de nombreux auteurs spécialistes de la neuropsychologie de la mémoire. Ainsi, elle peut être mise en parallèle avec la "*constructive episodic simulation hypothesis*" (Schacter, Addis and Buckner, 2007; Schacter *et al.*, 2012), qui prône que l'HPC et les régions connectées ont pour fonction de recombinaison de façon flexible des éléments de souvenirs existants pour en créer des nouveaux (soit actuels, soit futurs). Nous pouvons encore citer Ranganath (2010) qui propose que l'hippocampe serve uniquement au *binding*<sup>3</sup> de façon très générale (objets, contexte, épisodes, etc.), et donc la création de l'épisodicité du souvenir émergerait de la relation créée entre ces éléments. Le contenu de la mémoire, qui peut être associé à la dimension sémantique, pourrait se passer de l'Hpc, aussi bien pour l'encodage que pour la récupération (Easton, Webster and Eacott, 2012). Enfin, certains auteurs proposent que seule l'association multimodale nécessite l'hippocampe, et non l'association entre items de même nature (Mayes *et al.*, 2007 ; Eichenbaum *et al.* , 2004).

Des modèles fondés sur le fonctionnement neurologique

### **Le modèle standard de la consolidation**

Dans le modèle standard de la consolidation, les auteurs proposent que les mémoires sémantiques et autobiographiques deviennent de moins en moins dépendantes de l'Hpc avec le

---

<sup>3</sup> Par *binding*, nous choisissons de réutiliser la conception de Baddeley (2000) cohérente avec celle des auteurs, selon laquelle une mémoire épisodique est constituée d'éléments de contexte liés (*binded*) entre eux dans l'espace et le temps.

temps (Squire *et al.*, 1992). Finalement, il n'est même plus utile pour leur récupération (Figure 10). Ainsi, des dommages au complexe hippocampique entraîneront la perte des contenus mnésiques qui n'ont pas été consolidés, ce qui se traduit par une amnésie rétrograde avec gradient temporel. Cependant avec les répétitions, des changements progressifs dans la force des connections néocorticales aboutiraient à l'intégration d'informations factuelles dans les représentations néocorticales. Si des informations spatio-temporelles sur le contexte d'apprentissage sont également répétées régulièrement, elles seront progressivement intégrées au néocortex, et pourrait même médier les performances d'une tâche de mémoire épisodique (Mc Leland, 1993) sans pour autant être complètement épisodiques au sens de Tulving (c'est-à-dire sans besoin du sentiment de reviviscence et de conscience autoéotique). Ces mêmes auteurs (McClelland, McNaughton and O'Reilly, 1995) proposent d'ailleurs que le fonctionnement de l'hippocampe pourrait être réalisé en même temps que celui du néocortex, par un traitement parallèle distribué. Ici, l'hippocampe jouerait à la fois un rôle de stock temporaire d'information, mais aussi un rôle d'archiviste en cela qu'il contrôlerait l'encodage et la récupération en lien avec le néocortex.

### **La théorie des traces multiples**

D'autres théories proposent que l'HPC est nécessaire pour récupérer des souvenirs riches, contextualisés, et autobiographiques (Nadel and Moscovitch, 1997; Winocur and Moscovitch, 2011), alors que les souvenirs consolidés dans le temps ne nécessitent plus l'hippocampe pour être récupérés (Figure 10). Dans ce cas, l'axe hippocampo- néocortical est systématiquement sollicité durant la récupération d'un souvenir épisodique, mais la répétition d'éléments permettant la récupération du souvenir rendrait plus fortes des « traces » permanentes dans l'hippocampe. Cependant, les traces se développeraient également dans le néocortex de manière intrinsèque, rendant l'accès à des informations factuelles et/ou sémantiques plus aisé (Moscovitch *et al.*, 2016). Ainsi, la multiplication des traces au niveau de l'hippocampe rendrait plus facile l'accès au souvenir épisodique, et celle au niveau du néocortex rendrait plus facile l'accès aux informations sémantiques. Selon ce modèle, les souvenirs sémantiques sont toujours stockés à l'extérieur de l'hippocampe, alors que les souvenirs épisodiques sont toujours stockés au sein de l'hippocampe.

### **La théorie de la construction de scènes**

Pour la théorie de la construction de scènes (Hassabis and Maguire, 2007, 2009), qui est une hybridation de modèles fonctionnels et neurologiques, la fonction première de l'HPC serait

le support d'un mécanisme de fabrication et de récupération d'éléments associés entre eux dans un contexte particulier (Figure 10). Il s'agit de générer et de maintenir en mémoire une scène cohérente et complexe (Maguire et Mullally 2013). Une scène serait une représentation spatialement cohérente du monde, de taille diverse, dans laquelle il est possible d'agir (e.g. un parc, un bureau ou une table). C'est donc à la fabrication de cet espace mental, allo- ou ego-centré, situé dans l'espace et dans le temps, que servirait l'hippocampe. Ainsi, tout souvenir épisodique serait la reconstruction après encodage d'une scène par l'hippocampe. Comme pour la théorie des traces multiples, les représentations néocorticales se modifieraient par association à force de répétition, et chaque fois qu'une récupération de scène serait sollicitée, les éléments consolidés du néocortex créeraient une nouvelle trace dans l'hippocampe (Hassabis and Maguire, 2009).

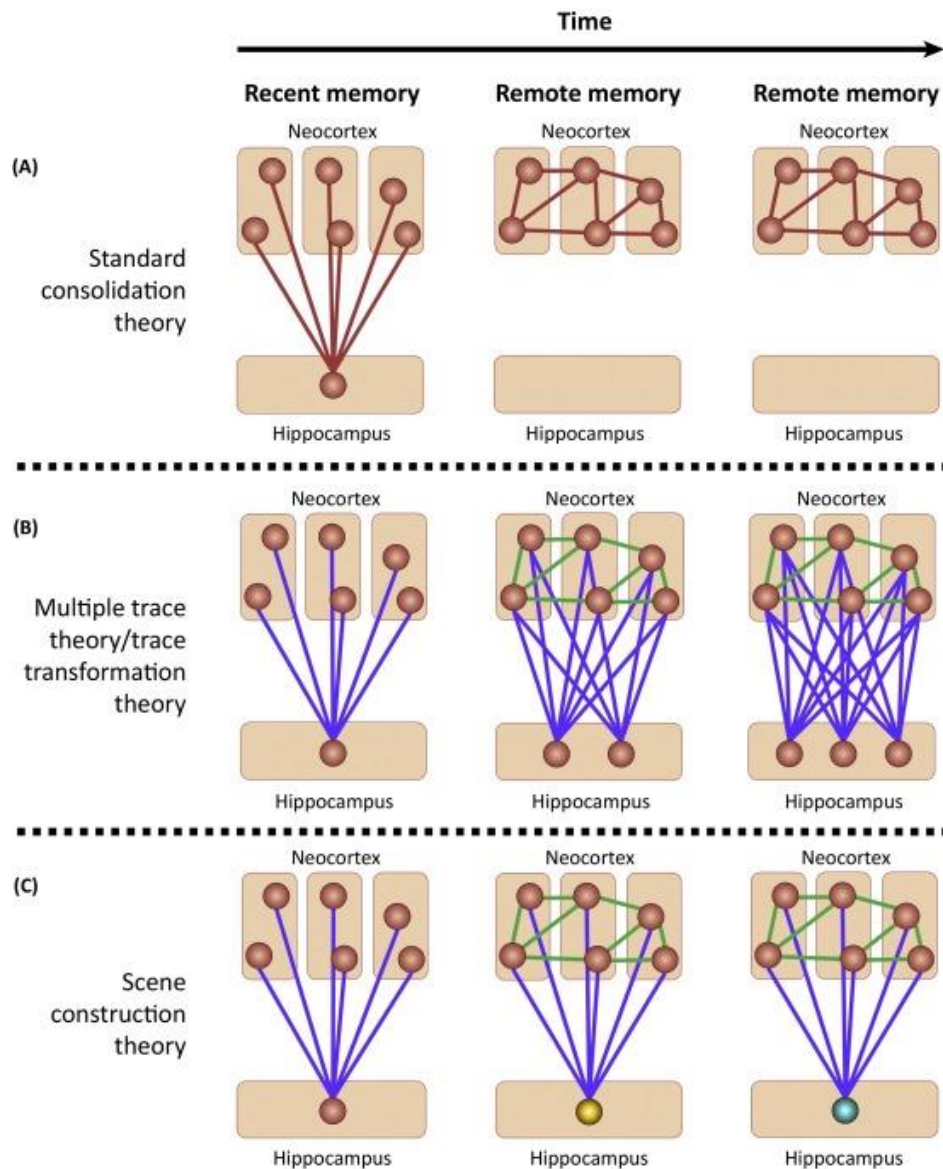


Figure 10: Représentation de principales théories de l'interaction Hpc-Néocortex, tiré de Barry et Maguire, 2019

Le passage obligé de la mémoire verbale, un consensus ?

Une des rares fonctions hippocampiques pour lesquelles il n'existe que très peu de contradictions dans la littérature, même récente, est la mémoire verbale (Jun, Kim and Chung, 2019; Witt *et al.*, 2019). Une désactivation temporaire ou permanente de l'hippocampe conduit à des déficits massifs dans le rappel et la reconnaissance de listes de mots, que ce soit par association avec d'autres objets (Cipolotti and Bird, 2006) ou seuls (Grober *et al.*, 1988). En revanche, l'exploration de l'intégrité de l'hippocampe par du matériel verbal n'est pas la seule option (Greene, Baddeley and Hodges, 1996; Easton, Webster and Eacott, 2012; Baddeley *et al.*, 2016). Par contraste, certains auteurs rapportent un apprentissage verbal très altéré comparé à un apprentissage visuel préservé dans les amnésies hippocampiques liées à des chirurgies épileptiques (Sawrie *et al.*, 2001; Mechanic-Hamilton *et al.*, 2009). Ainsi, il est possible de se demander dans quelle mesure la préservation ou la dégradation de l'encodage d'items verbaux peuvent à elles seules donner des informations suffisamment pertinentes pour rendre compte de l'intégrité de l'hippocampe (Duff and Brown-Schmidt, 2017).

Conclusion sur le rôle de l'hippocampe

Il va sans dire que ces approches, et les théories qui les supportent ne sont pas mutuellement exclusives, et font parfois références les unes aux autres en les adaptant (Kumaran, 2005; Henke, 2010; Bastin *et al.*, 2019). Cependant, à travers les modèles présentées ci-dessus, il apparaît clairement que l'hippocampe n'est pas à considérer comme un relais indispensable à la formation de connaissances nouvelles, mais plutôt une structure qui « contextualise », en adoptant un point de vue extérieur (O'Keefe and Nadel, 1979), par associations (Eichenbaum, Otto and Cohen, 1992), en attendant que le souvenir soit suffisamment robuste pour se défaire du contexte (Marr, 1971; Squire, 1992), ou encore pour construire l'épisodicité des souvenirs à travers des scènes mentales (Hassabis and Maguire, 2009).

Comme nous le constatons, le rôle de l'Hpc dans la reconnaissance est très débattu, certains chercheurs proposent que la reconnaissance (à l'exception des visages) requière systématiquement l'Hpc (Smith *et al.*, 2014), alors que d'autres proposent que la recollection soit la seule qui s'appuie sur cette structure, mais pas le processus de familiarité (Brown and Aggleton, 2001; Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007). D'autres hypothèses supposent que l'implication de l'HPC est stimulus-dépendant (Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007), ou processus-dépendant (Aggleton, Brown and Wan, 1999), en cela que les stimuli nécessitant une expertise et qui ont une grande richesse perceptive seraient les seuls à nécessiter

sa mobilisation. Enfin, il existe une théorie récente et particulièrement controversée qui viendrait appuyer le rôle essentiellement associatif de l'hippocampe comme certains modèles le suggèrent, en particulier un qui a suscité beaucoup d'intérêt et de polarisation depuis 2010 : le fast mapping (encart 2).

### Un apprentissage sans hippocampe, la controverse du fast mapping

L'hypothèse du fast mapping (FM) proposée pour la première fois par **Carey & Bartlett (1978)** postule l'existence d'un système d'intégration néocorticale d'associations sémantiques sans passer par l'hippocampe. Ce système expliquerait le nombre aberrant d'associations mot/objet que peut produire le jeune enfant sans que son hippocampe ne soit mature (**Markson & Bloom, 1997**). Malgré une prédominance des études chez l'enfant, de rares travaux se sont intéressés à l'existence de ce phénomène chez l'adulte présentant des lésions hippocampiques. La particularité de ce système est d'induire un apprentissage non pas en demandant un encodage explicite (EE), mais en posant une question sur un item inconnu en l'appelant par son nom, de façon à forcer le sujet à induire l'association nom/item.

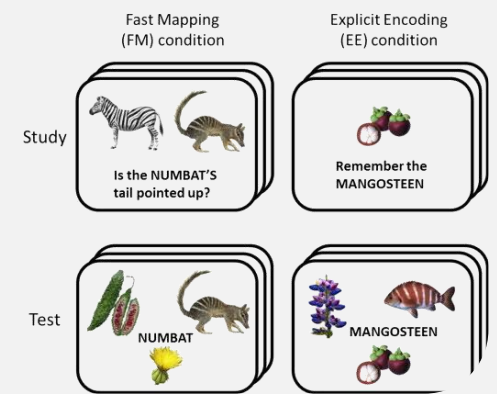
En 2011, **Sharon, Moscovitch et Gilboa** publient leurs résultats sur 4 patients avec amnésie antérograde massive due à des lésions hippocampiques et para hippocampiques (mais pas de lésions du lobe temporal antérieur). 3 sur 4 ont montré une performance égale aux sujets contrôle en FM alors qu'ils avaient des scores très déficitaires en EE. De même, 2 autres patients avec des lésions dans le lobe temporal antérieur eurent de moins bons scores que les contrôles en FM. Après une semaine, les patients pour qui le FM avait fonctionné avaient conservé la reconnaissance des associations de mots appris (testé en choix multiple).

Trois ans plus tard pourtant, l'équipe de **Squire (Smith, Urgolites, Hopkins, & Squire, 2014)** publie un article qui semble en contradiction avec la possibilité de FM chez l'adulte : si chez des sujets sains cette technique d'apprentissage semble efficace, (bien qu'inférieure à un encodage explicite) les résultats chez des patients avec lésions hippocampiques ne montrent aucun apprentissage ni en FM, ni en encodage explicite... En revanche, nous ne disposons que de très peu d'information sur le groupe de patients, ni sur l'étendue des leurs lésions, ni sur leur profil neuropsychologique.

Cet article est suivi la même année d'un autre (**Greve, Cooper, & Henson, 2014**), qui rapporte des performances moins bonnes à la fois en EE et en FM chez des sujets âgés sains comparés à des adultes plus jeunes. Les résultats en FM étaient même moins bons que ceux en EE pour les deux groupes. Enfin, le volume hippocampique corrélait avec les performances aussi bien en EE qu'en FM pour les sujets âgés sains et les sujets jeunes.

Toujours en 2014, **Warren et Duff** comparent un groupe de patients avec une amnésie sévère (AS) liée à une atrophie très importante de la région hippocampique à des patients amnésiques modérés (AM), avec de dommages modérés à la région hippocampique et des sujets sains (SS) lors d'une tâche de FM et de EE. A nouveau, les AS furent incapables d'apprendre au moyen du FM (contrairement aux AM), même en condition de reconnaissance. Cependant, eux-mêmes ajoutent que les critères de sélection des sujets amnésiques en fonction des dommages à l'hippocampe pourraient constituer dans leur étude une faiblesse méthodologique.

Deux ans plus tard, **Warren et al. (2016)**, publient une étude dans laquelle ils testent un groupe de patient avec lobectomie temporale gauche, droite et bilatérale. La performance des patients avec lobectomie temporale gauche était aussi mauvaise que les patients avec une lobectomie bilatérale, mais les patients avec une lobectomie droite étaient meilleurs aux tâches de FM surtout, mais aussi de EE. Le FM pourrait alors être soutenu par le lobe temporal antérieur gauche plus que par le droit. Cependant, le groupe de patients avec lobectomie gauche était capable de retenir des mots déjà appris 30 mn après qu'ils eurent été présentés. Ce résultat surprenant pourrait aller dans le sens d'une importance du lobe temporal droit pour les items connus, et du lobe temporal gauche pour les items nouveaux, comme c'est le cas pour le FM.



Encart 2: Travaux réalisés pour tester l'hypothèse du Fast Mapping chez l'adulte

En résumé, il semble se dégager deux hypothèses pour expliquer que certains phénomènes mnésiques explicites puissent émerger sans HPC :

1 - A l'exception des souvenirs épisodiques, d'autres types d'apprentissages, notamment sémantiques et procéduraux peuvent être effectués en dehors de l'hippocampe, et la récupération serait alors assurée également en dehors de l'hippocampe (**Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007**). Cette hypothèse va dans le sens d'une indépendance stochastique entre les deux systèmes, même au niveau neurologique.

2 - Il n'y a pas besoin d'une représentation interne d'une scène ou d'un contexte cohérent fournis par la mémoire épisodique pour apprendre (**Lee, Yeung and Barense, 2012; Maguire and Mullally, 2013**), bien que cela rende les apprentissages plus rapides et flexibles (**Henke, 2010**). Cette théorie implique que les processus de recollection peuvent cohabiter ou

être utilisés indépendamment de la familiarité ou de la mémoire procédurale en fonction de la nature des informations et de la situation d'encodage (Gold *et al.* ., 2006 ; Kirwan *et al.*, 2010).

## *Mémoire sémantique, familiarité et complexe parahippocampique*

### Définition de la familiarité

Si l'HPC est recruté massivement avec des tâches associatives, il l'est peu en revanche avec la détection de la nouveauté (Henke *et al.*, 1999) ou l'encodage de stimuli isolés (Aggleton, Brown and Wan, 1999), qui sont tous deux des marqueurs de la mémoire sémantique. Une première distinction fondamentale à préciser est la différence entre la mémoire sémantique rétrograde, soit le stock de connaissances sur le monde, et la mémoire sémantique antérograde, soit la capacité à former de nouvelles connaissances. Le premier aspect est discuté dans certaines amnésies (psychogènes ou fonctionnelles), mais c'est au second que nous allons particulièrement nous intéresser. Dans les deux cas, ce sont les épreuves de reconnaissance par familiarité qui sont les plus utilisées, s'appuyant sur un sentiment de rencontre antérieur avec le stimulus (Barbeau *et al.*, 2004; Plonsky, Teodorescu and Erev, 2015), car la dénomination fait davantage appel à la mémoire lexicale et ses troubles ne peuvent pas permettre de conclure à une altération de mémoire sémantique *per se* (Deloche and Hannequin, 1997; De Partz, Bilocq and De Wilde, 2001).

L'un des plus anciens et plus célèbre exemple pour illustrer le sentiment de familiarité est sans doute celui de Mandler (1980), qui propose comme expérience de pensée l'histoire du boucher dans le bus : Imaginez que vous soyez dans un bus, et que vous reconnaissiez quelqu'un comme connu sans l'ombre d'un doute. Pourtant, vous ne parvenez pas à associer des informations sémantiques ou épisodiques avec cette personne, malgré votre absolue certitude de la connaître. Ce n'est que quelques temps plus tard que vous réalisez qu'il s'agit du boucher qui travaille dans le supermarché auquel vous vous rendez régulièrement. Cependant, sans sa tenue et dans un lieu différent, il aura été difficile de le « situer » grâce à des informations contextuelles, malgré la familiarité que vous avez éprouvée en le voyant. Il est aisé de s'identifier à cette situation, en particulier avec des personnes, car selon certains auteurs la familiarité aux visages représenterait une valeur adaptative essentielle à notre socialisation (Verstichel, 2001). D'ailleurs, l'étude de la familiarité dans la littérature s'appuie essentiellement sur la familiarité visuelle (Ryu and Chaudhuri, 2006; Ally, 2012; Watson, Wilding and Graham, 2012; Barragan-Jason *et al.*, 2013; Bastin *et al.*, 2019). En revanche, il existe également quelques études sur la familiarité auditive, en particulier à la musique (Platel *et al.*, 2003; Plailly, Tillmann and Royet, 2007; Groussard, Rauchs, *et al.*, 2010; Saito *et al.*, 2012), avec parfois comme parallèle à la familiarité visuelle l'idée de mélodie qui « reste dans

la tête » sans pouvoir être identifiée (Berz, 1995; Beaman and Williams, 2010; Euser, Oosterhoff and van Balkom, 2016).

#### Neuropsychologie de la familiarité

En termes neuropsychologiques, il est possible de traduire la familiarité soit comme une réponse faible à la nouveauté (Watson, Wilding and Graham, 2012), ou comme le sentiment procuré par la récupération d'une information qu'il n'est pas possible de placer ni dans l'espace, ni dans le temps (Algarabel *et al.*, 2009). S'il existe deux systèmes distincts pour la détection de la nouveauté et la réponse à la familiarité, il est alors possible de mieux expliquer les phénomènes de confabulation ou d'identification erronée de la source qui sont observés dans certaines pathologies telles que la schizophrénie, le syndrome de Korsakoff ou certaines maladies neurodégénératives (Cook *et al.*, 2003; Haustgen and Bourgeois, 2007; Borsutzky *et al.*, 2008; Hirstein, 2010), qui seraient liés à un signal de familiarité très fort sans recollection.

Certains auteurs postulent une indépendance entre familiarité et reconnaissance, dans laquelle la reconnaissance illustrerait l'accès au stock sémantique (ou au lexique pour les mots (Bonner *et al.*, 2016)), et la familiarité pourrait être uniquement une estimation de la « non-nouveauté » perceptive (ou plus précisément une récupération par le PRS (Wagner, Gabrieli and Verfaellie, 1997; Huber *et al.*, 2008)). Cependant, nous choisissons ici de considérer la familiarité comme faisant partie de la mémoire explicite, en référence à la plupart des modèles (Aggleton, Brown and Wan, 1999; Henson and Gagnepain, 2010; Berkers *et al.*, 2014; Tibon, Greve and Henson, 2018; Bastin *et al.*, 2019), et cela notamment en lien avec les nombreux cas de dissociation entre priming préservé et familiarité altérée dans les amnésies (Reber, 2013 pour revue) que nous allons présenter.

Dans le fonctionnement normal du cerveau, le cortex périrhinal jouerait un rôle clé dans la familiarité visuelle pour les objets, en particulier dans la classification des objets visuels par catégorie qui permet ensuite une meilleure reconnaissance (Martin *et al.*, 2016). Il servirait à récolter des informations précises sur des objets plus ou moins complexes (Schapiro, Kustner and Turk-Browne, 2012; Clarke and Tyler, 2014; Martin *et al.*, 2016), sans contexte associé (Berkers *et al.*, 2014), qui permettrait la familiarité (Ranganath *et al.*, 2004; Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007) et pourraient être associés ultérieurement par l'hippocampe (Watson, Wilding and Graham, 2012). Enfin, il a également été proposé que la familiarité soit davantage dépendante du cortex parahippocampique que des lésions au PrC ou ErC, ou plus

largement que la familiarité soit en lien avec les régions antérieures du LTM, et non les régions postérieures (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2008).

La familiarité pour les mots est un phénomène qui reste massivement discuté. Il a par exemple été montré que des patients avec des lésions bi-hippocampiques montrent des déficits à la reconnaissance et la recollection de mots concrets et abstraits (Ally, 2012; Embree, Budson and Ally, 2012). Cependant, pour les mots, il est possible de rétorquer que les sujets essaient spontanément de créer une image mentale en imaginant une scène ou un contexte, ce qui est très problématique sachant que les lésions de l'Hpc empêchent l'imagination de scènes nouvelles (Hassabis and Maguire, 2007; Andelman *et al.*, 2010; Race, Keane and Verfaellie, 2011). Il semble alors difficile de savoir si les problèmes de familiarité avec les mots viennent de l'impossibilité de mettre en place une stratégie d'apprentissage non-analytique ou bien de réels déficits de familiarité (Jacoby and Brooks, 1984; Willems and Linden, 2009).

Comme précédemment évoqué, il existe un consensus quant à l'impossibilité de former des souvenirs épisodiques sans hippocampe. Nous avons également rapporté des cas de patients étant capable d'apprendre des informations sémantiques décontextualisées sans hippocampe (Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Rosenbaum *et al.*, 2005; Turriziani *et al.*, 2008), notamment grâce à la répétition de présentations sans traitement analytique (Jacoby and Brooks, 1984; Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010). Cependant, il est également proposé par certains auteurs que tout le cortex est capable de plasticité face à la nouveauté (Saffran, Aslin and Newport, 1996), notamment par exposition répétée à des régularités dans l'environnement (Perruchet and Nicolas, 1998; Ceccaldi, Clarke and Meulemans, 2008; Howard *et al.*, 2008; Batterink, Reber and Paller, 2015). Autrement dit, le cortex peut maintenir des informations à travers la répétition d'expositions à des objets ou des situations sans qu'il y ait une volonté d'encodage, un processus également appelé « apprentissage statistique » notamment illustré lors de l'acquisition du langage (Saffran, 2002).

Par conséquent, nous pouvons faire l'hypothèse que l'hippocampe et le cortex périrhinal sont toutes deux des structures impliquées dans les processus d'encodage rapide d'items soit singuliers, soit en contexte (Henke, 2010) et de reconnaissance respectivement par recollection et familiarité (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2007; Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007). En revanche, nous pouvons également émettre l'hypothèse que les méthodes d'apprentissage après une seule exposition (ou très peu d'essais), celles qui sont la plupart du temps utilisées en neuropsychologie, puissent avoir masqué une forme d'apprentissage général fondée sur la répétition et les régularités, apprentissage qui est mobilisable même avec de lourds

dommages au LTM (Henke, 2010). L'étude de Stark, Bayley et Squire (2002) va dans ce sens en rapportant que la reconnaissance d'items visuels (visages et maisons) pour des sujets avec amnésie hippocampique est semblable à celle des sujets sains, mais seulement après 8 présentations (les présentations antérieures donnant des résultats moins bons que les sujets sains).

De façon globale, les apprentissages préservés fondés sur la familiarité chez les sujets présentant des dommages à l'hippocampe présentent les caractéristiques suivantes : ils sont plus lents que pour les sujets sains, nécessitent des expositions répétées (Stark, Stark and Gordon, 2005; Kafkas and Montaldi, 2018), et sont supportés par des techniques d'apprentissage particulières, notamment non-analytiques (Jacoby and Brooks, 1984; Willems and Linden, 2009; Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010; Kessels *et al.*, 2013)

### ***Mémoire et émotions dans le LTM***

Emotion, amygdale et circuit de Papez

La dernière structure du lobe temporal médian que nous n'avons pas encore évoqué les caractéristiques est l'amygdale. Cette glande est depuis longtemps connue pour être un centre important dans le circuit des émotions, en particulier négatives (Morris *et al.*, 1996). Lors d'un événement stressant ou effrayant, elle a une action excitatrice sur l'hippocampe, conduisant à un meilleur encodage des événements (McGaugh, Cahill and Roozendaal, 1996; McGaugh, 2004; Roozendaal *et al.*, 2008; Guillery-Girard *et al.*, 2013). Ce mécanisme est considéré comme adaptatif, en permettant de mieux mémoriser les événements possiblement dangereux pour l'individu. L'ablation de l'amygdale ou des problèmes dans son développement conduisent en effet à des conduites à risque (Ernst, Pine and Hardin, 2006; DeWitt, Aslan and Filbey, 2014) ou violentes (Davidson, 2000; Blair, 2007). Cependant, l'amygdale n'est pas le seul centre des émotions, et d'autres structures cérébrales sont impliquées à la fois dans les émotions et la cognition. Elles sont majoritairement regroupées dans le Circuit de Papez (1937), également nommé circuit hippocampo-mamillo-thalamique. Celui-ci forme une boucle qui trouve son origine dans l'hippocampe, puis continue dans les corps mamilaires de l'hypothalamus à travers le fornix, les noyaux antérieurs du thalamus, le gyrus cingulaire, et revient à l'hippocampe en passant par le cingulum. L'intégrité de ce circuit est nécessaire pour une mobilisation normale de l'encodage en mémoire épisodique, mais est également très impliqué dans le traitement des émotions (Papez, 1937; Bubb, Kinnavane and Aggleton, 2017). Il est proposé que l'information finisse par devenir indépendante de ce circuit en étant transféré vers le néocortex (Catani, Dell'Acqua and Thiebaut de Schotten, 2013) avec le temps et le

processus de consolidation. Une lésion d'une composante du circuit de Papez altère fortement les capacités d'encodage, mais pas la récupération de souvenirs stockés pendant la période pré-morbide (Valenstein *et al.*, 1987). De même une large méta-analyse produite par Horn *et al.* (2016) sur près de 60 études de neuro-imagerie propose que les structures impliquées dans la reconnaissance par familiarité partagent de nombreuses similarités avec le circuit de Papez.

L'émotion, un support de la mémoire ?

Depuis l'essai célèbre de Damasio « L'erreur de Descartes » (1994), l'utilité des émotions dans la cognition a été très étudiée (Dolan, 2002; Blair *et al.*, 2007). Souvent mises en lien avec la prise de décision et l'adaptation des comportements, les émotions ont pourtant également un rôle dans l'encodage et la récupération en mémoire, mais il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus quant à l'apport exact de l'amygdale à la mémoire. En effet, certaines études proposent un effet de l'amygdale sur la composante épisodique de la mémoire chez les sujets sains (Dolan *et al.*, 2000; Kensinger, Addis and Atapattu, 2011) mais aussi dans certaines pathologies comme le syndrome de stress post-traumatique (Shin, Rauch and Pitman, 2006; Brewin, 2014), alors que d'autres montrent l'implication de l'amygdale dans la familiarité, mais pas pour la recollection (Farovik *et al.*, 2011).

Il est difficile d'extraire les émotions et d'étudier de façon isolée leur effet sur la mémorisation, même en les contrôlant expérimentalement. Cependant, il existe des conditions singulières qui provoquent des troubles de la reconnaissance en lien avec les émotions, dont l'exemple prototypique est le syndrome de Capgras (Ellis and Lewis, 2001). Ce syndrome, bien qu'associé à des pathologies psychiatriques avec dissociation (Salvatore *et al.*, 2014), peut également apparaître dans des troubles neurocognitifs liés au vieillissement (Thaipisuttikul *et al.*, 2013; Islam *et al.*, 2015). Il consiste en un épisode de confusion associé à une certitude que les personnes familières que l'on rencontre sont des imposteurs (Hirstein, 2010), et provoque un sentiment d'étrangeté les concernant. Selon les dires des patients qui en sont atteints, l'impression qu'ils ont en voyant leurs proches est un total détachement émotionnel envers eux, ce qui les conduit à supposer qu'ils ont été remplacés par des sosies (ou autres théories pour expliquer la divergence entre perception et émotion). Longtemps considéré comme purement psychiatrique, des recherches utilisant l'électrophysiologie (Hirstein and Ramachandran, 1997) ont pu démontrer que les patients atteints de ce syndrome n'avaient authentiquement pas de réaction émotionnelle à la vue d'un visage familier, ce qui serait à l'origine du sentiment d'étrangeté qu'ils ressentent. A contrario, des patients prosopagnosiques atteints de lésions bilatérales dans les régions temporo-occipitales ont montré, malgré une incapacité totale à

reconnaître des visages, une réponse autonome (conductance cutanée) supérieure lors de la présentation de visages familiers (Bauer, 1984; de Haan, Newcombe and Young, 1987).

Ce cas très particulier de récupération d'informations dépourvues de leur contenu émotionnel suggère à quel point la « familiarité » au sens neuropsychologique du terme comme à son sens commun sont liés aux émotions (Megill, 2003). Cela a été vérifié par une atrophie de zones cérébrales liées aux émotions (centre semi-ovale bilatéral et régions limbiques) dans le syndrome de Capgras (Calandra *et al.*, 2013). De même, ces informations permettent de porter un nouveau regard sur la patiente présentée par Bowles *et al.* (2007, voir partie 1.2), dont les dommages au ErC et à l'amygdale avec un hippocampe préservé avaient conduit à une altération sélective de la familiarité. Si les auteurs concluent à l'importance du rôle du cortex entorhinal dans la familiarité, l'influence des lésions amygdaliennes pourrait être également soulevée (Farovik *et al.*, 2011).

### **Des difficultés à modéliser le fonctionnement du LTM**

En prenant en compte les modèles et études exposés, il est possible de dégager une controverse portant sur la nature de la différence entre le fait de savoir que l'on connaît (familiarité), de connaître (récupération d'éléments en mémoire sémantique), et de se rappeler (récupération d'éléments en mémoire épisodique). Deux visions s'affrontent alors :

- 1) D'une part une continuité dans la force de la trace mnésique (Egan, 1958; Banks, 1970; Rotello, 2017), avec un appui possible sur le modèle SPI de Tulving (1985) mais sans l'aspect indépendant, dont la familiarité ne serait qu'une étape
- 2) D'autre part une indépendance stochastique entre les différents phénomènes de mémoire, reprenant également le modèle SPI mais sans l'aspect parallèle (Yonelinas, 2002; Wixted, 2007), pour laquelle la familiarité serait un phénomène pouvant apparaître indépendamment des autres systèmes de mémoire.

L'objet du chapitre suivant porte sur une présentation critique de la modélisation de ces différentes conceptions, et des méthodes utilisées pour les tester.

## Modélisation et évaluation de la mémoire

### Familiarité et recollection à l'épreuve des modèles

Au-delà des questions relatives à la nature neuropsychologique des systèmes inhérents à la familiarité et la recollection, des études en neurosciences cognitives ont proposé des modélisations de l'organisation fonctionnelle des processus mnésiques dans le LTM. Si la théorie des voies du *Où* et du *Quoi* (Ungerleider and Haxby, 1994) est largement admise, il existe également d'autres propositions, notamment fondées sur les aspects comportementaux des processus mnésiques sous-tendus par le LTM (Besson, Ceccaldi and Barbeau, 2012), sur les études d'imagerie fonctionnelle (Reagh and Ranganath, 2018) ou encore sur la modalité auditive (Groussard et Platel, 2010) que nous présenterons dans cette partie.

#### *Modélisations anatomo-fonctionnelles de la familiarité et la recollection*

Une voie du « Quoi » et une voie du « Où »

A la fin des années 90, un modèle a été proposé pour rendre compte de la différence entre familiarité et recollection visuelle à un niveau anatomique (Figure 11, voir les travaux précurseurs de Mishkin *et al.*, 1997). Deux voies principales, celle du *Où* qui encode les informations contextuelles spatiales, et celle du *Quoi*, qui encode les informations spécifiques à l'objet œuvrant de concert (Figure 11). L'encodage peut y être parallèle (*Où* + *Quand*), mais possiblement indépendante (*Où* vs. *Quand*), et conserve une organisation sérielle hiérarchique (Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007). La voie du *Où*, occipito-pariétale, posséderait une spécialisation dans l'encodage des paramètres spatiaux du contexte, et serait en lien avec les aspects épisodiques de la mémoire. La voie du *Quoi*, quant à elle, s'appuierait sur un axe occipito-temporal et serait spécialisée dans la reconnaissance d'items spécifiques, sans contexte. Ce serait la voie sous-tendant la familiarité, et plus généralement le processus sémantiques (Mishkin, 1997; Ceccaldi, Clarke and Meulemans, 2008).

Des travaux antérieurs ont permis de renforcer cette hypothèse d'organisation hiérarchique fonctionnelle, notamment à travers une itération contemporaine de ce modèle : le *Binding in context (BIC) model* (Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007, voir Figure 11). Selon celui-ci, il y aurait une organisation des voies du *Quoi* et du *Où* propre au LTM. Le cortex PrC et ErC latéral seraient impliqués dans l'encodage d'items uniques, car ils traitent majoritairement les informations afférentes de la voie du *Quoi*. Le PhC et le ErC médian seraient impliqués dans la voie du *Où*, et traiteraient le contexte associé à l'encodage des items.

La place de la familiarité dans ce modèle serait une correspondance entre les représentations stockées en mémoire à long terme et les afférences perceptives.

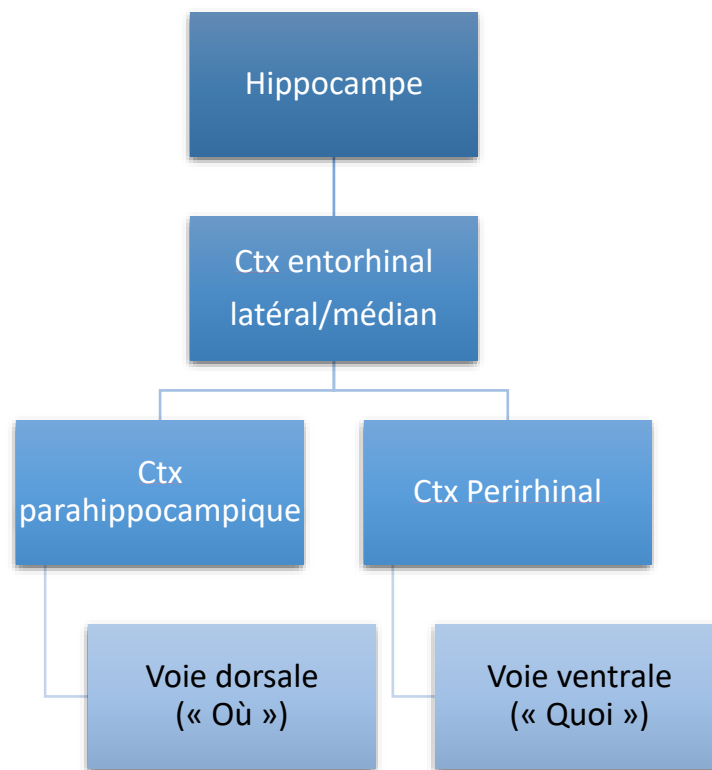


Figure 11: Le modèle BIC (Binding in context), une proposition d'organisation anatomo-fonctionnelle du LTM (ctx=cortex), adapté de Diana et al., 2007)

Deux grands axes antéro-postérieurs de transit

Selon le modèle PM/AT (pour Postérieur Médian/ Antérieur Temporal Ritchey, Libby and Ranganath, 2015; Reagh and Ranganath, 2018), il existe deux grands axes impliqués dans la mémoire déclarative. Un axe postérieur médian (PM), incluant les cortex rétrosplénial, cingulaire postérieur et pariétaux, et serait impliqué dans la sémantique dite « situationnelle » ; et un axe antérieur temporal (AT), incluant le cortex périrhinal, temporal antérieur, le gyrus fusiforme antérieur, l'amygdale et le cortex orbitofrontal, qui serait recruté pour la sémantique des items. L'axe PM aurait pour fonction de stocker à long terme les contextes afin de pourvoir des modèles situationnels (Ritchey, Libby and Ranganath, 2015). En revanche, l'axe AT aurait pour fonction le stockage de stimuli sous forme de concepts (Ritchey, Libby and Ranganath, 2015). Ainsi l'axe PM serait responsable pour les phénomènes de recollection, et l'axe AT pour la familiarité. La particularité de ce modèle est de proposer que les deux axes « apprennent » grâce aux régularités statistiques de l'environnement (Reagh and Ranganath, 2018). Cette représentation de l'apprentissage permet notamment de rendre compte du fait que des apprentissages précédents puissent influencer nos comportements, et contribuer à de nouveaux

apprentissages. Un intérêt majeur de cette conception est qu'elle pose l'hypothèse de structures permettant la familiarité (ou même la recollection) en dehors du MTL. A titre d'exemple, des études ont montré que la familiarité pour les visages a pu être mise en lien avec le cortex temporal latéral antérieur (Leveroni *et al.*, 2000), et la récupération d'informations autobiographique serait sous-tendue par le cortex pariétal ventral (Cabezza *et al.*, 2008 ; Moscovitch *et al.*, 2016).

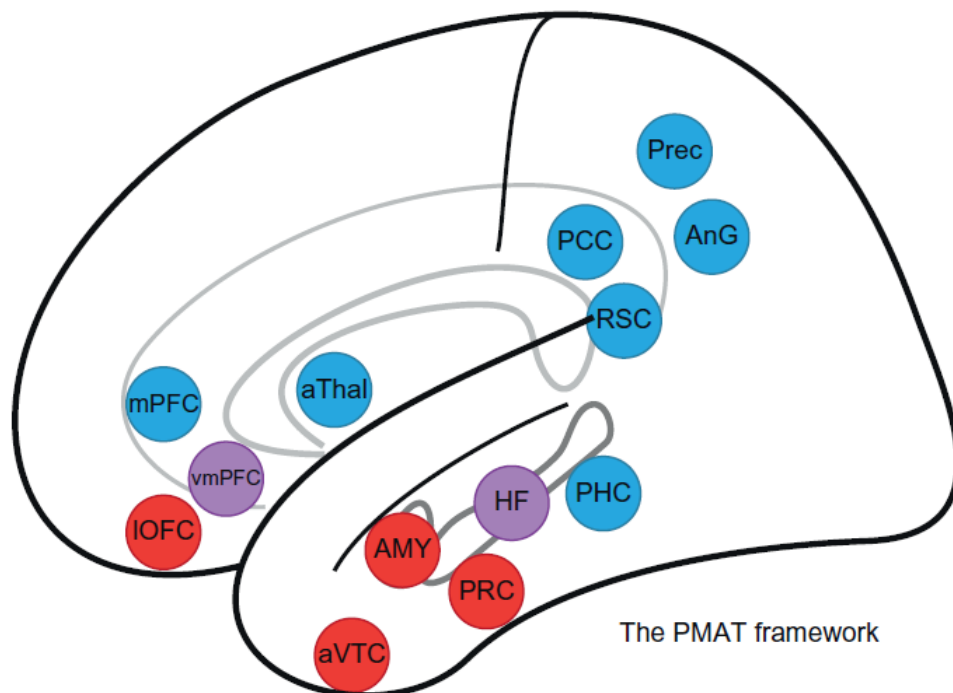


Figure 12: Le modèle PM/AT, tiré de Ritchey *et al.*, 2015. En bleu les structures impliquées dans l'axe PM, en rouge dans l'axe AT, et en violet les structures communes aux deux axes pour l'intégration multimodale.

Une distribution de l'activité différente en fonction des sous structures du LTM

Récemment, une autre modélisation fondée sur la méta-analyse de nombreuses études d'imagerie fonctionnelle propose une vision plus distribuée des phénomènes de reconnaissance dans le LTM (Robin *et al.*, 2019). Ici, l'activation du complexe hippocampique est mise en lien avec le type de stimuli présentés (Figure 12) : des visages, des objets, et des scènes. Les résultats montrent une activation importante de l'Hpc antérieur, et un peu moindre du PrC et de l'ErC pour les visages, un pattern inverse avec une activation importante de l'ErC et du PrC, et un peu moindre de l'Hpc antérieur et postérieur pour les objets, et une activation importante du cortex parahippocampique et un peu moins de l'Hpc pour les scènes. Une spécialisation de sous-champs hippocampiques peut également être relevée, à travers notamment le subiculum

pour les scènes (Dalton and Maguire, 2017), et la spécialisation hippocampique antérieure pour les visages (Olsen *et al.*, 2015), correspondant au traitement heuristique associatif avec d'autres composants (en particulier les noms). Une autre information importante issue de ce travail est l'utilisation du PrC lors de la discrimination d'objets visuels complexes, mais pas d'objets visuels simples (Barense, Gaffan and Graham, 2007; Saksida and Bussey, 2010), ce qui pourrait expliquer les résultats parfois controversés sur les atteintes de familiarité visuelle chez les patients avec atteintes au LTM (voir Chapitre précédent). La conclusion des auteurs sur les rôles de chaque sous structure du LTM sont les suivantes : Le PrC serait impliqué dans l'intégration unimodale des caractéristiques d'objets complexes, mais sans dimension spatiale, ce qui exclut les scènes. L'ErC antérieur latéral serait impliqué dans le traitement des objets et des visages, et sa partie postérieure médiane dans les scènes, mais cette hypothèse reste au stade préliminaire en raison du faible effectif d'études ayant utilisé des techniques d'imagerie suffisamment précises pour rendre compte de l'activation des sous-champs du ErC. Enfin, cette méta-analyse confirme le fait que le cortex parahippocampique soit impliqué largement dans le traitement de scènes.

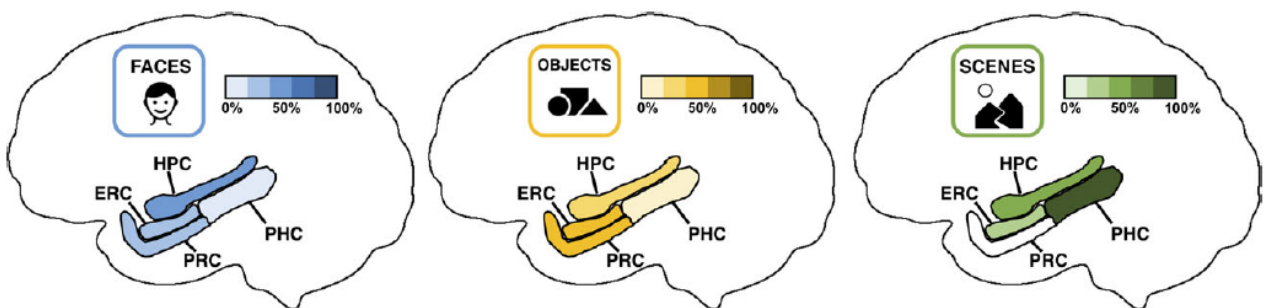


Figure 13: Modélisation de l'implication des sous-structures du LTM en fonction du type de stimuli, tiré de Robin *et al.*, 2019

### ***Modélisations comportementales de la familiarité et la recollection***

Il existe plusieurs hypothèses quant aux mécanismes cognitifs qui sous-tendent la familiarité. La question la plus discutée étant celle de savoir si la familiarité est un phénomène mnésique unitaire, à distinguer de la recollection comme le propose la *dual process theory* (Brown and Aggleton, 2001, voir chapitre 1)), dont les modèles précédent viennent valider les prédictions, ou si la familiarité fait partie d'un continuum avec un seuil de détection évolutif comme postulé par la *signal detection theory* (Egan, 1958).

Certains travaux postulent même que la familiarité et la mémoire implicite perceptive (ou les représentations perceptuelles stockées) ne sont qu'une seule et même entité cognitive à des niveaux d'activation différents, mais pré-sémantiques (Jacoby and Dallas, 1981). Wolk *et al.* (2006) apportent des résultats en électrophysiologie allant dans ce sens, en montrant que la composante N400 est un marqueur de la familiarité, en cela qu'ils observent une diminution de cette composante dans avec les réponses de type « Know ». Cependant, les auteurs postulent que cette composante, observée 400 millisecondes après présentation du stimulus, ne peut pas rendre compte d'un phénomène de mémoire explicite du fait de sa rapidité. En revanche, de nombreux auteurs ont apporté des preuves contradictoires (Wagner, Gabrieli and Verfaellie, 1997; Nessler, Mecklinger and Penney, 2005). Algrabel *et al.* (2009), par exemple, ont montré que ni des patients MCI, ni des patients avec maladie d'Alzheimer (MA) ne pouvaient bénéficier de la familiarité perceptive pour améliorer leurs scores en reconnaissance pour des mots. Cependant, l'importante littérature portant sur la MA fournit la preuve la plus convaincante, en montrant une distinction stricte entre mémoire implicite préservée et une reconnaissance fondée sur la familiarité altérée notamment pour la modalité visuelle (Winograd *et al.*, 1999; Son, Therrien and Whall, 2002; Lustig and Buckner, 2004; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008). Ce dernier aspect sera plus largement discuté dans la partie portant sur la mémoire dans la maladie d'Alzheimer (voir Chapitre 3).

La recollection et la familiarité comme un seul et même processus

La *signal detection theory* (SDT) postulée par Egan (1958), propose que la force de la mémoire pour un stimulus se distribue sur un gradient allant d'une confiance totale dans sa nouveauté à une confiance totale dans son ancienneté. Les sujets sont invités à regarder un grand ensemble de stimuli pendant une phase d'apprentissage (cibles), puis de les regarder à nouveau pendant une phase de test au cours de laquelle ils doivent juger de leur confiance dans le fait qu'ils les ont vu pendant la phase précédente, alors qu'ils sont mélangés avec des stimuli de même nature mais non étudiés pendant la phase d'apprentissage (distracteurs). Une réponse de familiarité positive émergerait lorsque la confiance dans l'ancienneté d'un stimulus serait plus importante d'un certain niveau (Figure 14, seuil  $c$ ) que la confiance dans la nouveauté (Snodgrass and Corwin, 1988). La distribution des réponses de familiarité sur un set de stimuli se déclinerait sous forme de deux lois normales réparties de part et d'autre du seuil  $c$ , l'une pour la nouveauté, et l'autre pour l'ancienneté (Figure 14).

Concrètement, l'augmentation de la force du signal, en lien avec le niveau de familiarité, commencerait par diminuer la certitude dans la nouveauté du stimulus, pour finalement

accroître celle dans son ancienneté. A partir de ces données, il est possible d'établir la courbe ROC (*Receiver Operational Characteristics*) du ratio entre cibles correctement reconnues et distracteurs faussement reconnus en fonction du niveau de confiance dans les réponses. Ainsi, en considérant la familiarité non pas comme un processus « tout ou rien », la *signal detection theory* laisse une place à la force de la certitude qu'un sujet a en sa réponse, et offre une vision plus nuancée de la connaissance qu'à un sujet d'un ensemble de stimuli. Elle permet notamment de rendre compte des hésitations et des fausses reconnaissances de façon moins binaire que les systèmes à deux processus (Brown and Aggleton, 2001; Rotello, 2017). Selon cette théorie, ce phénomène n'est pas retrouvé dans la recollection, pour laquelle les détails épisodiques rendent certaine la reconnaissance.

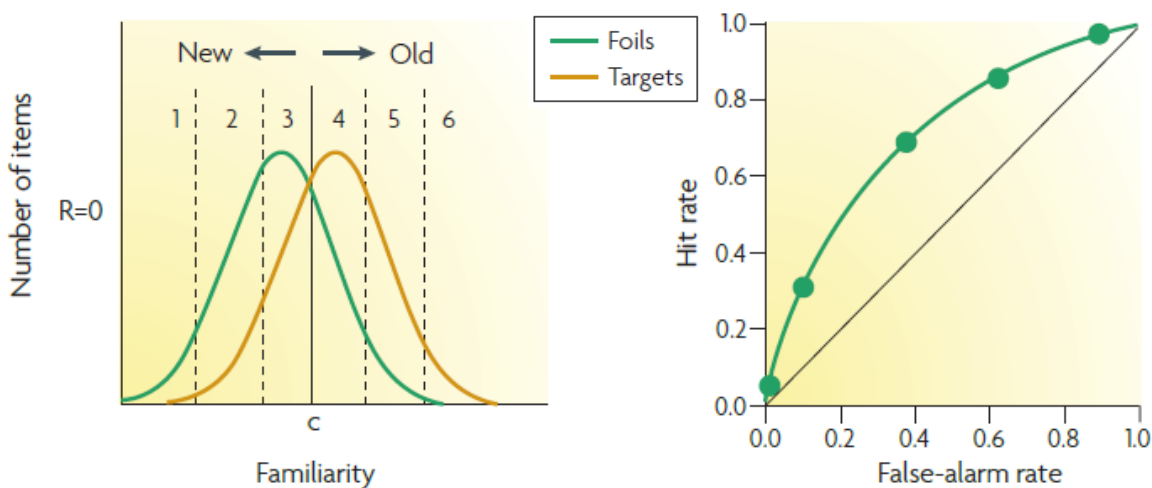


Figure 14: Modélisation de la signal detection theory pour la familiarité, et courbe ROC associée. Un item est considéré comme familier lorsque la force du signal de familiarité dépasse le seuil  $c$

A la suite de travaux sur l'atteinte sélective des systèmes de mémoire (voir partie 1.2), le modèle a été affiné en y incluant la recollection. Deux théories sous-tendent alors la distribution de la force du signal en utilisant les mêmes bases théoriques que la SDT, mais en remplaçant les cibles et les distracteurs par la familiarité et la recollection (Figure 15), *l'equal variance signal detection theory* (EVSD) (Ratcliff, McKoon and Tindall, 1994; Wixted, 2007), et *l'unequal variance signal detection theory* (UVSD) (Donaldson, 1996; Dunn, 2004).

Ces deux modèles reposent sur la SDT, mais ajoute un deuxième seuil ( $d$ ) (Figure 15). L'indice de familiarité pour un item est alors, soit à gauche du premier critère, menant le participant à donner une réponse « non » soit entre les deux critères autour du seuil  $c$ , menant le participant à donner une réponse « oui » basée sur de la familiarité, soit à droite du deuxième critère, menant le participant à donner une réponse « oui » basée sur la recollection.

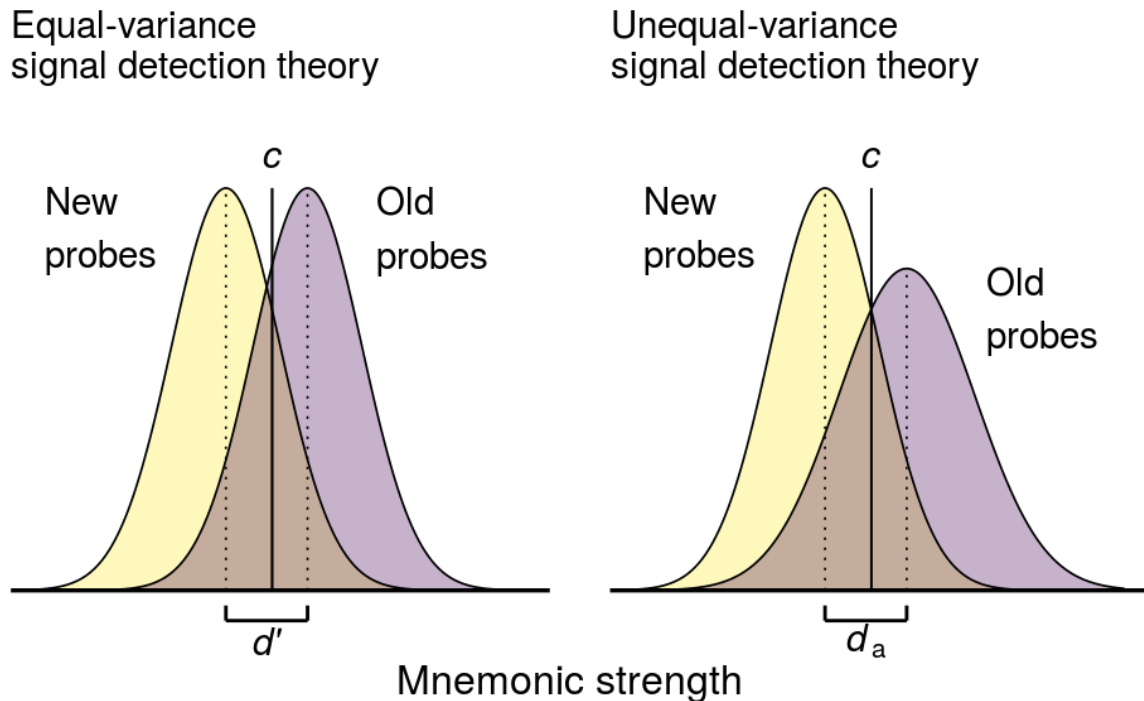


Figure 15: Représentation de la equal variance signal detection et la unequal variance signal detection theory, avec un seuil supplémentaire (modélisé par les valeurs extrêmes de  $d'$  ou  $d_a$ ), figure proposée par Frederik Aust sur le site du JESP (<https://blog.efpsa.org/2017/08/28/a-conceptual-introduction-to-mathematical-modelling-of-cognition/>)

Toujours débattues aujourd’hui, ces deux théories proposent chacune des explications différentes aux expériences rencontrées dans le cadre de la reconnaissance. C’est notamment le cas des « faux souvenirs », c’est-à-dire des sentiments d’avoir déjà vécu un moment, rencontré une personne, alors même que ces moments n’ont jamais eu lieu. Dans le cadre de la *dual process theory*, les « faux souvenirs », correspondraient quelquefois à un sentiment de familiarité non confirmé par le souvenir (Mitchell and Johnson, 2009). Pour les auteurs soutenant une reconnaissance basée sur un processus unique, les mécanismes impliqués dans les faux souvenirs seraient identiques à ceux impliqués dans l’expérience effectivement vécue. L’expérience de reconnaissance ne garantirait donc pas la réalité du souvenir (Mitchell and Johnson, 2009).

Plusieurs processus dans la mémoire déclarative

Les deux modélisations précédentes, si elles permettent de comprendre la nature et la répartition des réponses de familiarité et de recollection chez le sujet sain, semblent difficilement compatibles avec les travaux sur la dissociation de la mémoire, notamment appuyés par les études de cas de patients amnésiques. Par ailleurs, si la *dual-process theory* (Aggleton, Brown and Wan, 1999) présentée dans la partie 1.2 est plus pertinente au regard de ces études, elle ne permet pas de prendre en compte la variabilité de la confiance dans la

réponse, et notamment les réponses d'hésitation. A partir de ce constat, une théorie unificatrice a été proposée, mêlant la SDT et la DPT, la *dual process signal detection theory* (DPSD, Yonelinas, 1994). A l'inverse de la conception d'Atkinson (1974) selon laquelle la recollection ne serait mobilisée qu'à la suite d'un échec de la familiarité, la DPSD propose que les réponses basées sur la familiarité soient privilégiées suite à un échec de mise en place des processus de recollection, à cause par exemple d'une lésion de l'hippocampe ou de contraintes expérimentales (Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007; Besson *et al.*, 2015). Dans ce modèle, si le seuil de détection pour la recollection n'est pas atteint, un autre seuil, pour la familiarité peut l'être indépendamment, et donner des réponses de reconnaissance sans contexte (Figure 16).

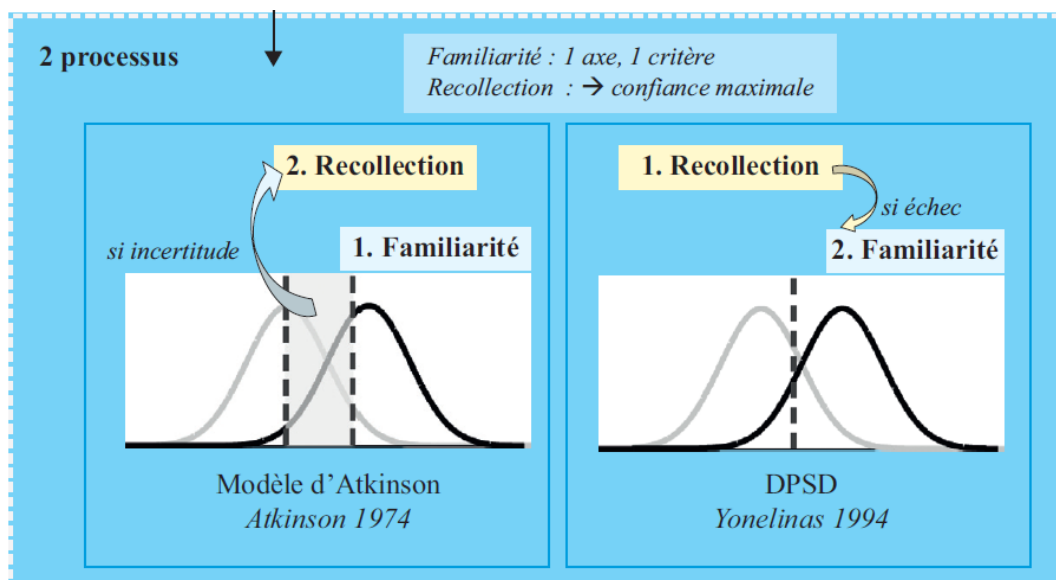


Figure 16: Modélisation du modèle d'Atkinson et du DPSD (*dual process signal detection theory*), la courbe grise représente les items non connus, la courbe noire les items connus, et les droites en pointillés les seuils de détection.

### *Modélisation anatomique et comportementale musicale*

Les modèles présentés précédemment ne font état des processus mnésiques que pour les stimuli visuels, ce qui présente une limite globale aux modélisations des mémoires sémantiques et épisodiques. Cependant, il existe une modélisation auditive de ces phénomènes à travers la musique, dont les travaux précurseurs ont commencé à la fin des années 90.

Dans notre unité de recherche, une modélisation neuropsychologique de la mémoire musicale a été proposée pour la première fois au début des années 2000 (Platel *et al.*, 2003), qui faisait suite et complétaient des travaux antérieurs (Platel *et al.*, 1997). Appuyé sur le SPI de Tulving (1985), Platel et collaborateurs proposent une distinction anatomo-fonctionnelle entre mémoire sémantique musicale et mémoire épisodique musicale. Pour cela, ils proposent deux tâches pour lesquelles l'activité cérébrale est monitorée en TEP : une première tâche d'apprentissage incident fondée sur la familiarité (en présentant des airs musicaux connus et inconnus et demandant aux sujets de juger de leur familiarité) et une tâche test fondée sur la recollection (en représentant les airs de la tâche d'apprentissage mélangés à des distracteurs et en demandant aux sujets s'ils les ont entendus lors de l'apprentissage). Les résultats de cette étude montrent que la mémoire épisodique musicale pourrait être sous-tendue par le gyrus frontal moyen et supérieur, ainsi que le précuneus (Figure 17), alors que la tâche de mémoire sémantique musicale impliquerait le cortex orbitofrontal médian et gyrus temporal antérieur gauche.

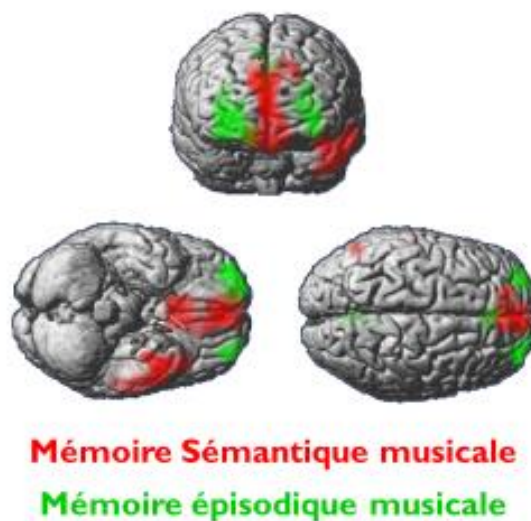


Figure 17: Répartition des activations pour les tâches épisodiques et sémantiques musicales (Platel *et al.*, 2003)

Les travaux sur la modélisation de la mémoire musicale ont été poursuivis, notamment en comparant mémoire sémantique musicale et mémoire sémantique verbale en TEP grâce à une tâche musicale (à l'aide d'airs de musique) et verbale (à l'aide de proverbes) qui implique la complétion d'items célèbres (Groussard, Viader, *et al.*, 2010). Proches des études précédentes, celle-ci rapporte une augmentation de l'activité comparée au repos dans le lobe temporal supérieur gauche et le lobe frontal inférieur bilatéral pour la tâche de familiarité musicale. Par contraste, une activation temporelle moyenne gauche et cérébelleuse droite a été rapportée pour la familiarité aux proverbes (Figure 18).

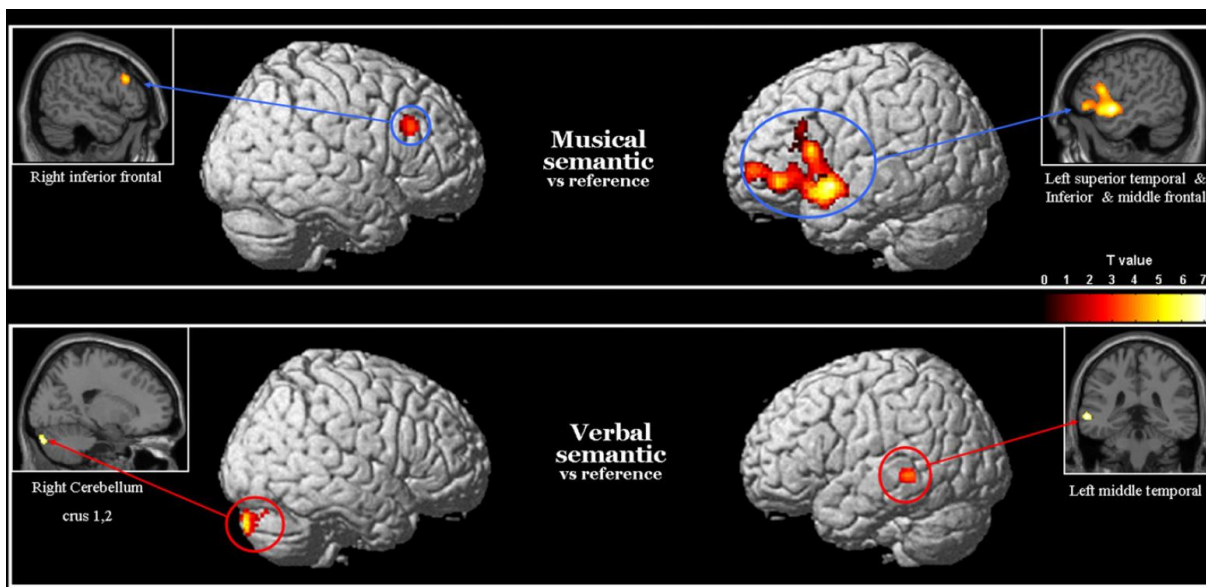
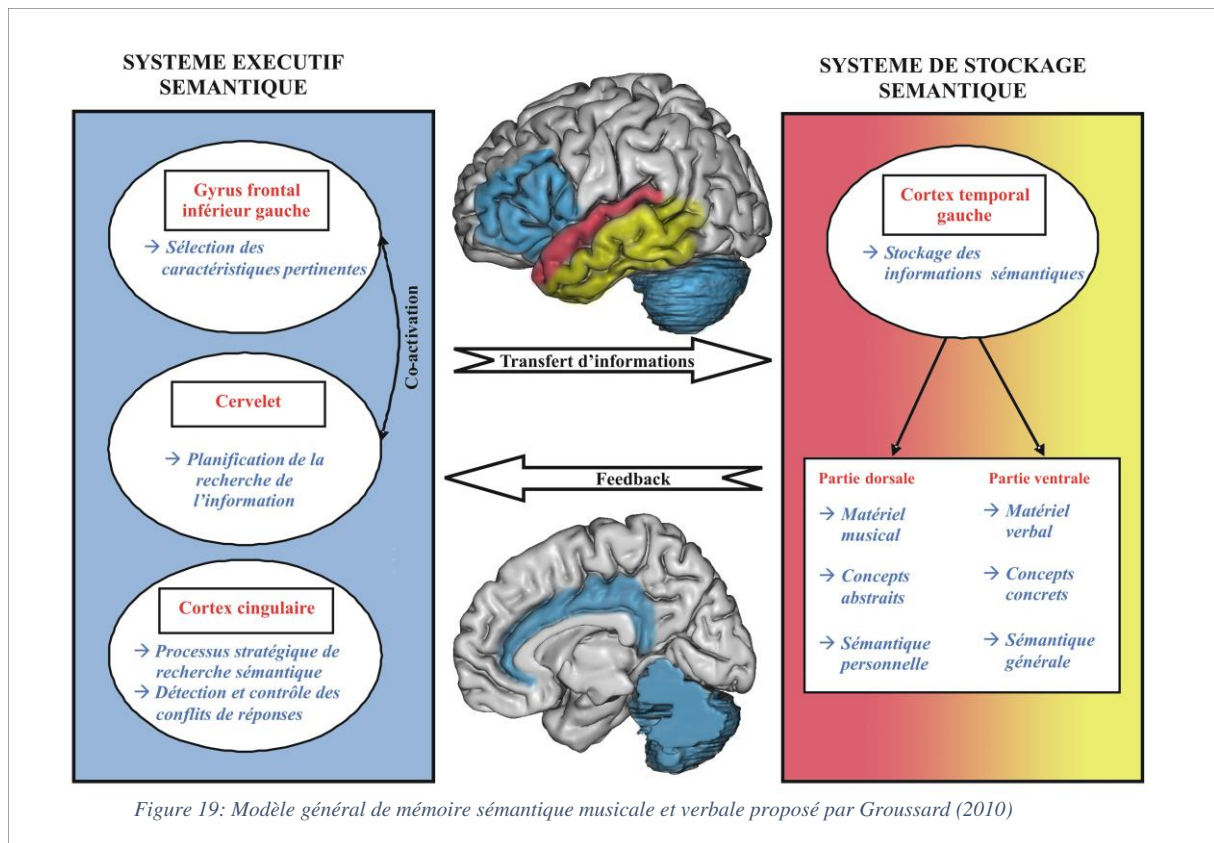


Figure 18: Activité cérébrales lors d'une tâche de familiarité musicale (en haut) et verbale (en bas), tiré de Groussard et al., 2010

C'est toujours dans notre unité que des travaux ont par la suite exploré cette distinction entre mémoire verbale et musicale en IRMf (Groussard, Rauchs, *et al.*, 2010) confirmant une activation temporelle supérieure gauche pour la sémantique musicale. Dans la lignée de ces travaux, un modèle général de la familiarité et de la mémoire sémantique musicale et verbale a été proposé par Groussard dans sa thèse de doctorat (2010), incluant les aspects verbaux et non verbaux. Ce modèle propose une distinction entre un système exécutif sémantique mis en œuvre notamment dans les stratégies perceptives de recherche d'information, et un système de stockage sémantique à deux voies : l'une, dorsale, pour la sémantique personnelle, mais aussi le matériel musical, et l'autre, ventrale, pour la sémantique générale et le matériel verbal (Figure 19).



D'autres études ont cherché à mieux identifier les zones cérébrales impliquées dans la sémantique et la familiarité musicale, et montrent notamment l'implication du gyrus temporal supérieur et frontal inférieur gauche (Platel *et al.*, 1997, 2003; Satoh *et al.*, 2006; Plailly, Tillmann and Royet, 2007; Groussard *et al.*, 2009; Pereira *et al.*, 2011), et droit (Halpern and Zatorre, 1999), du sillon temporal supérieur (Peretz *et al.*, 2009), ainsi que plus récemment du noyau caudé antérieur (Salimpoor *et al.*, 2011).

Freitas *et al.* (2018) ont effectué une méta-analyse des études sur la familiarité musicale qui confirme les résultats obtenus, et apportent quelques perspectives nouvelles. Grâce à leur étude, ils ont pu confirmer l'implication du gyrus frontal supérieur et inférieur, mais aussi du thalamus, du lobe temporal supérieur et du gyrus cingulaire spécifiquement pour les tâches impliquant l'écoute de musique familière. Ils ont également étudié les zones activées spécifiquement lors de l'écoute de musique non-familière, qui comprennent l'insula, le gyrus cingulaire, le gyrus frontal moyen notamment (Figure 20). Enfin, ils ont permis de confirmer les liens importants entre émotions (à travers le système limbique) et familiarité pour la musique, comme postulé par certains travaux antérieurs (Pereira *et al.*, 2011).

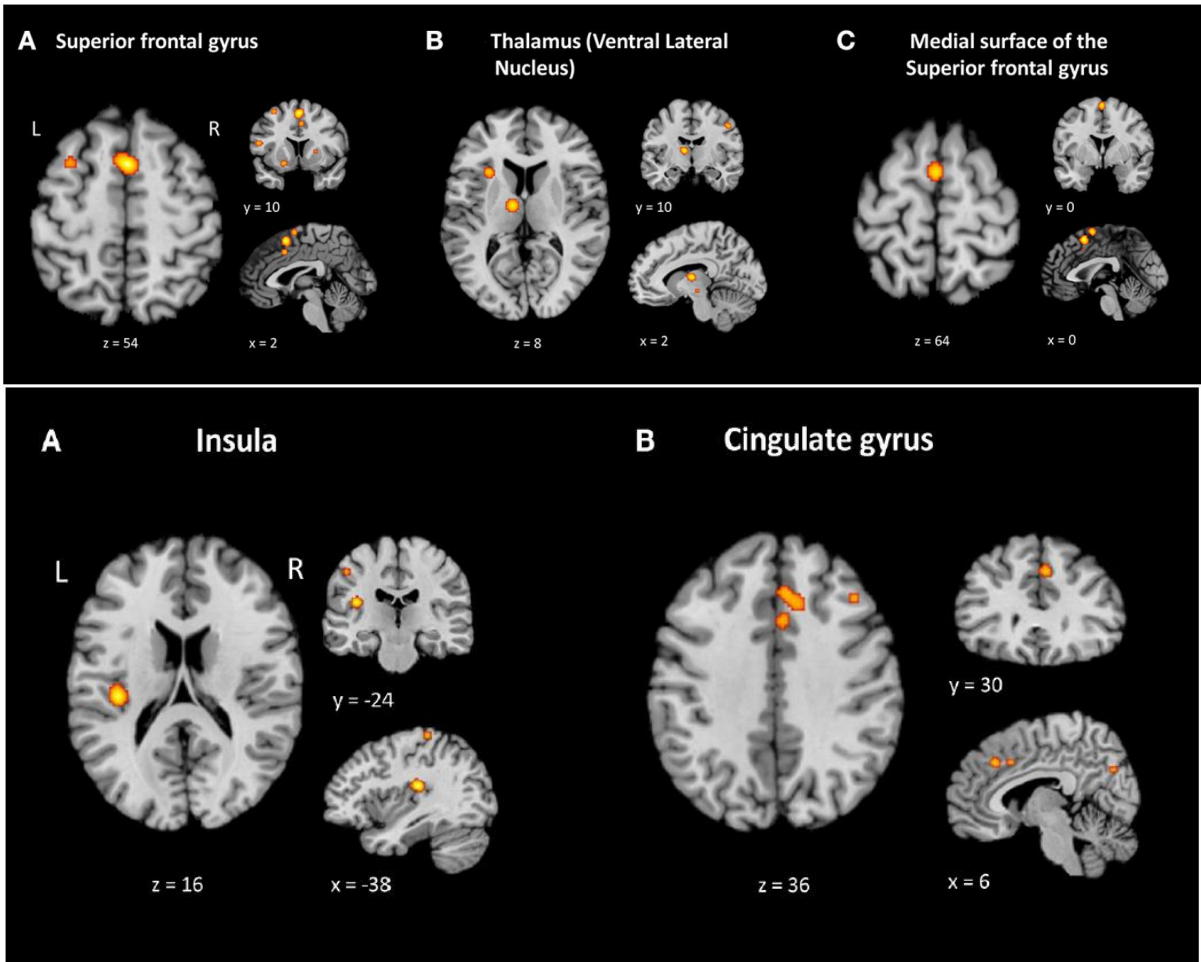


Figure 20: Représentation graphique des résultats de la méta-analyse de Freitas et al., 2018

## Modélisations neuropsychologiques contemporaines de la mémoire

Plus récemment, de nouveaux modèles s'inspirant des modèles des années 90 (Graf and Schacter, 1985; Tulving, 1985; Squire and Zola-Morgan, 1988) proposent d'autres conceptions de la mémoire, qui impliquent une simplification ou une complexification des processus, et une vision plus large des soubassements neurologiques des phénomènes mnésiques. Après la grande période des théories fondées sur la dissociation, les théories modernes semblent davantage aspirer à l'intégration ou l'unification de théories précédentes. Nous avons alors choisi de présenter ici les modèles généraux les plus pertinents pour discuter les études que nous avons menées et qui seront exposées ultérieurement.

### *Un modèle fondé sur l'interaction entre systèmes : PIMMS (2010)*

Selon Henson et Gagnepain à travers le modèle PIMMS (2010) le fonctionnement et la relation entre les systèmes de mémoire postulés par Tulving (1985; 1995) a une fonction adaptative tendant vers le « moindre effort ». Les auteurs postulent que la mémoire fonctionne par prédictions et corrections des erreurs de prédiction. La nouveauté de cette approche est de considérer la mémoire comme un phénomène dynamique et interactif dont les différents niveaux hiérarchiques émergent de leurs interactions (Figure 21). Autrement dit, l'utilisation d'un système de mémoire serait la conséquence des modifications cérébrales fonctionnelles nécessaires aux besoins de traitement de l'information. Ici, les auteurs proposent une approche non-modulaire de la mémoire, dans laquelle la nature du stimulus et le besoin de précision déterminent les processus cognitifs engagés. Ainsi, la mémoire épisodique serait sous-tendue par la recollection, la mémoire sémantique par la familiarité et le priming par les PRS. La familiarité serait donc le mode de récupération qui signerait la présence de l'information en mémoire sémantique, et sa mobilisation dépendrait en partie des succès ou des échecs des autres systèmes à traiter l'information. Les systèmes de prédiction et de correction d'erreurs de prédiction grâce à l'expérience sont cohérents avec un apprentissage fondé en partie sur les régularités de l'environnement (Howard *et al.*, 2008; De Houwer and Hughes, 2017). Comme pour beaucoup de modèles de mémoire, une limite du modèle PIMMS est l'appui exclusif sur des informations visuelles, ce qui ne permet pas de comprendre ni de généraliser l'apprentissage de stimuli fondés sur d'autres modalités perceptives, auditives ou olfactives par exemple (Otto and Eichenbaum, 1992; Plailly, Tillmann and Royet, 2007; Freitas *et al.*, 2018).

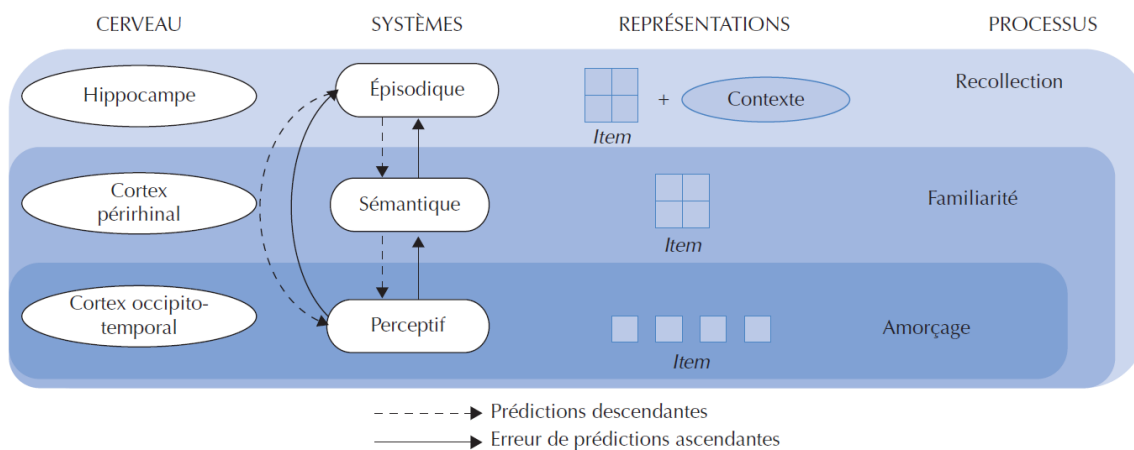


Figure 21 : Représentation du modèle PIMMS, tiré de Gagnepain, 2011

### Un modèle généraliste : MNESIS (2008 ; 2016)

Les techniques d'imagerie médicale ont permis en partie de trancher en faveur des hypothèses d'Endel Tulving (Figure 22) en montrant de façon effective l'implication de l'hippocampe et du diencephale dans la mémoire « déclarative » (sémantique et épisodique), que ce soit par le paradigme de la lésion (Hamann and Squire, 1995; Caulo *et al.*, 2005) ou de la fonction (Schacter and Wagner, 1999; Greicius *et al.*, 2003).

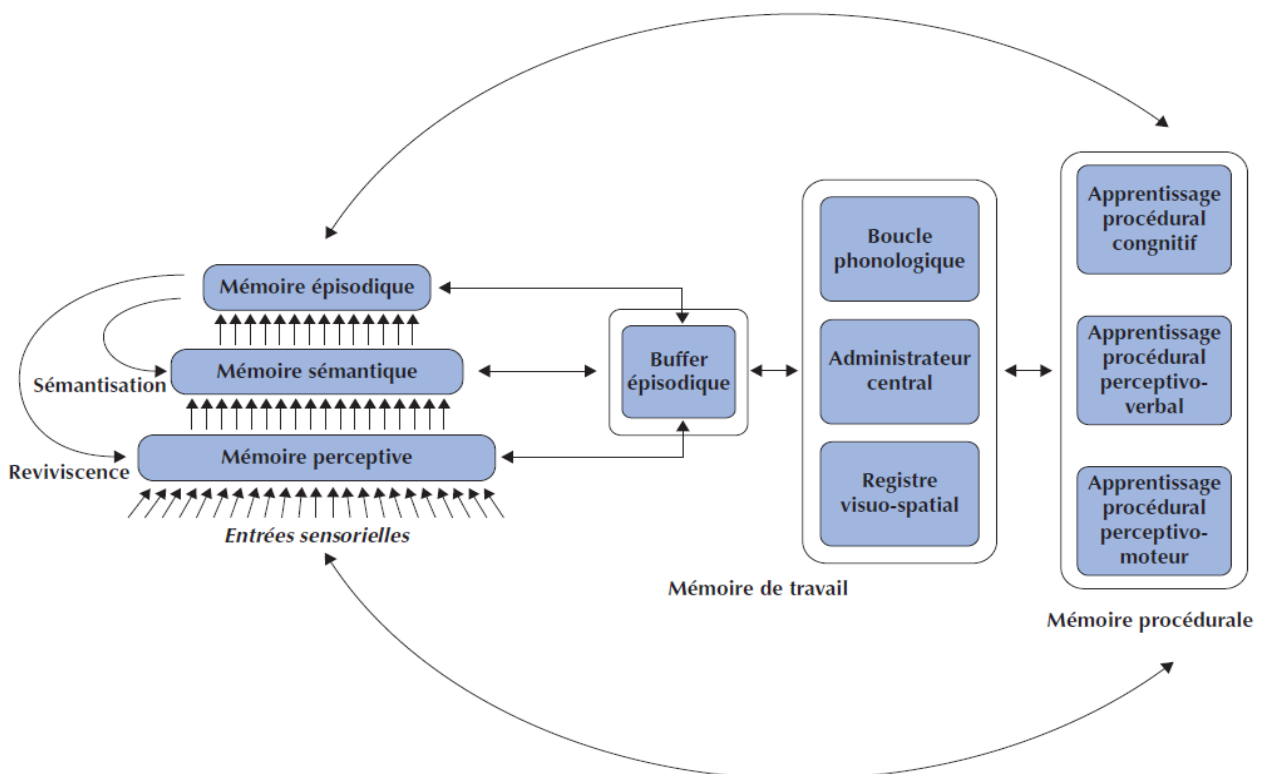


Figure 22: Modèle MNESIS (Eustache et Desgranges, 2008 ; 2016)

Le modèle MNESIS (Memory Neostructural Inster-Systemic model, Eustache and Desgranges, 2008) propose d'unifier le SPI avec le modèle de mémoire de travail de Baddeley (Baddeley and Hitch, 1974; Baddeley, 1992), et en particulier le *buffer* épisodique (Baddeley, 2000). De plus, il propose que les apprentissages liés à la mémoire procédurale fassent partie d'un système à part, mais néanmoins connecté aux autres systèmes du SPI, et en particulier la mémoire de travail. MNESIS propose également dans sa dernière version (Eustache, Viard and Desgranges, 2016) d'ajouter les résultats comportementaux et d'imagerie récents pour en faire une version intégrative avec les nouveaux développements permis par le progrès des techniques d'exploration fonctionnelle (Figure 23). Cette itération du modèle de base conserve la structure du modèle original, se réfère en particulier aux modèles neuropathologiques de l'amnésie et intègre l'aspect prospectif de la mémoire. Ainsi, un réseau hippocampo-pariéto-occipital est proposé pour la mémoire épisodique visuelle, un réseau frontal externe moyen et inférieur pour la mémoire sémantique, et un réseau temporal externe et frontal médian serait commun aux deux systèmes.

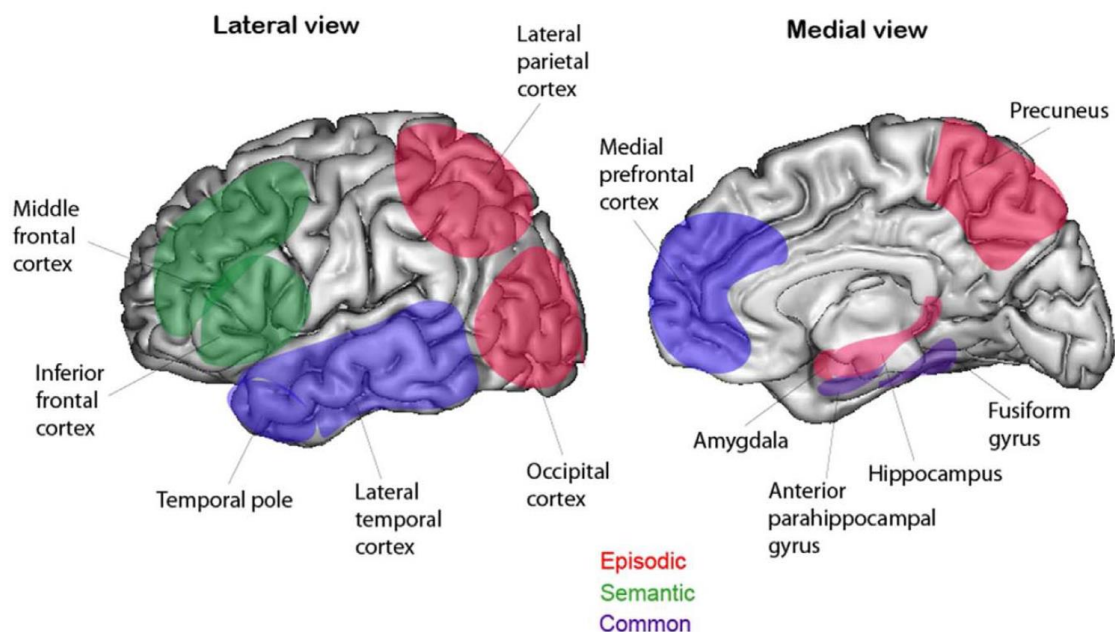


Figure 23: Prédiction du modèle MNESIS sur les grandes structures impliquées dans les mémoires épisodiques (en rouge), sémantiques (en vert), et communes aux deux systèmes (en violet), issu de Eustache, Viard et Desgranges, 2016

Nous pouvons noter que ce modèle, dans sa dimension épisodique/sémantique, propose des axes en dehors du lobe temporal médian. Même s'il inclut ce dernier dans sa dernière version, il ne permet pas une distinction fine des processus liés au LTM, mais apporte un cadre neurologique plus large pour discuter de l'effet des lésions extérieures au LTM sur la mémoire explicite. En s'appuyant essentiellement sur les travaux liés aux maladies neurodégénératives, plus communes que les amnésies lésionnelles non dégénératives, il

propose une importante compilation d'études, le rendant suffisamment robuste à l'épreuve des résultats expérimentaux. De plus, nous pouvons noter qu'il partage des prédictions quant à la distinction et les structures impliquées dans deux réseaux sémantiques et épisodiques, et d'un réseau commun également proposés par le modèle PMAT présenté précédemment (Ritchey, Libby and Ranganath, 2015)

### *Un modèle fondé sur le type d'encodage (Henke, 2010)*

Selon Tulving (Tulving and Gazzaniga, 1995), c'est le niveau de conscience et le type de récupération qui détermine le système de mémoire associé. Cependant, cette conceptualisation n'est que partiellement correcte dans le modèle de Henke (2010). Selon cette autrice, ce n'est pas tant la conscience de l'apprentissage que le mode de traitement de l'information à l'encodage qui conditionne le type de mémoire sollicitée (Figure 24). Cette hypothèse avait déjà été proposée il y a près de 30 ans (Jacoby and Brooks, 1984), mais abandonnée devant le succès d'autres modèles. Ce modèle reprend la distinction des systèmes de mémoire proposée par Tulving (1985) avec le modèle SPI, mais plutôt que de distinguer les systèmes en fonction du niveau de conscience, il utilise le mode d'encodage pour les séparer. Ainsi, la mémoire épisodique se caractériserait par un encodage rapide d'informations flexibles, et serait sous-tendu par un dialogue hippocampo-neo-cortical, sans pour autant rentrer dans les détails du type de dialogue (cf. partie 1.2.1). La mémoire procédurale, le conditionnement Pavlovien et la mémoire sémantique seraient sous-tendus respectivement par les ganglions de la base, le cervelet et le néocortex, et se caractériseraient par un processus lent d'encodage d'informations non flexibles. Par non flexibles, l'autrice implique les stimuli qui aboutissent à des informations qui une fois encodées sont extrêmement difficiles à modifier. Enfin, la familiarité et le priming, sous-tendus par le gyrus parahippocampique pour l'un et le néocortex pour l'autre, feraient référence à des processus d'encodage rapide d'informations unitaires (c'est-à-dire non associatives). Cette nouvelle façon de modéliser les systèmes de mémoire apporte des perspectives quant à la possibilité de contrôler l'encodage pour tester des systèmes de mémoire particuliers. Ici l'autrice, du fait de son appui sur les travaux de Graf et Schacter (1985), fait le choix de distinguer familiarité et mémoire sémantique, de telle sorte que la familiarité, conceptualisée à travers des exemples de familiarité visuelle uniquement, soit une récupération d'indices perceptifs, alors que la mémoire sémantique serait une récupération d'indices conceptuels.

Les deux grandes contributions de ce modèle sont 1) la possibilité d'expliquer les controverses liées aux capacités d'apprentissage des patients avec lésions cérébrales,

notamment hippocampiques (laissant la possibilité d'un encodage lent d'informations non flexibles, nous y reviendrons), et 2) de dissocier les processus d'apprentissage à travers d'une part des procédures expérimentales contrôlées (acquisition rapide d'informations), et d'autre part des processus plus écologiques (acquisition d'information lente par répétition).

Cependant, nous pouvons dégager quelques limites à ce modèle. Tout d'abord, le parti pris de séparer familiarité de mémoire sémantique ne fait pas consensus comme nous l'avons explicité précédemment (Levy, Stark and Squire, 2004; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008; Staresina, Duncan and Davachi, 2011). Il est en effet proposé que la familiarité soit essentiellement perceptive, une position pour laquelle nous avons déjà opposé plusieurs objections en sa défaveur. Enfin, il n'est pas question ainsi des dissociations de processus en lien avec les sous-structures du LTM, pour lesquelles nous avons vu qu'il existe de nombreuses recherches, contredisant certains points du modèle (voir partie 1.3).

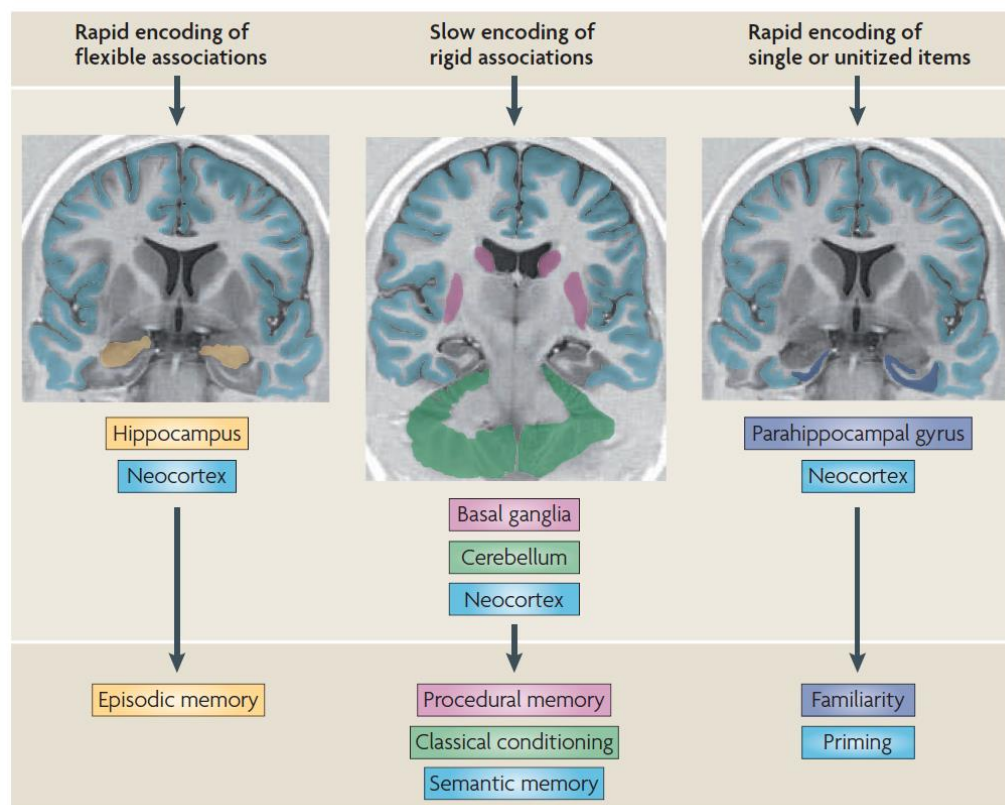


Figure 24: Représentation du modèle de Henke (2010), avec les structures cérébrales impliquées dans le traitement des informations en fonction de la nature de l'encodage.

### ***Vers un modèle unitaire (Bastin et al., 2019)***

Bastin *et al.* (2019) ont très récemment proposé une tentative d'unification de plusieurs modèles ou théories antérieures sur le fonctionnement de la mémoire (Figure 25). Dans ce

modèle de mémoire visuelle, les auteurs postulent deux niveaux principaux dont l'interaction permettrait l'émergence de la reconnaissance par familiarité et recollection.

Le premier niveau, dit de « représentation », stocke les informations perceptives propres à des objets de l'environnement, il s'agit d'une forme de lexique perceptif des phénomènes visuels rencontrés au cours de notre existence, qui rappelle les modèles de prosopagnosie (Bruce and Young, 1986) ou d'agnosie visuelle (Riddoch and Humphreys, 1987). Dans ce niveau, il existe un système central (« core system »), lui-même divisé en un système de représentation d'entités, un système de représentation de contexte, et un système de représentations relationnelles. Le second niveau, dit d'« attribution et d'attention », place les phénomènes mnésiques du système de représentation dans un contexte propre au sujet. Son élément central, le système d'attribution, permet au sujet d'expérimenter les composantes subjectives du souvenir (confiance, impression de reviviscence, métacognition, etc.). Selon ce modèle, les systèmes centraux ont pour fonction l'encodage et le stockage d'information, alors

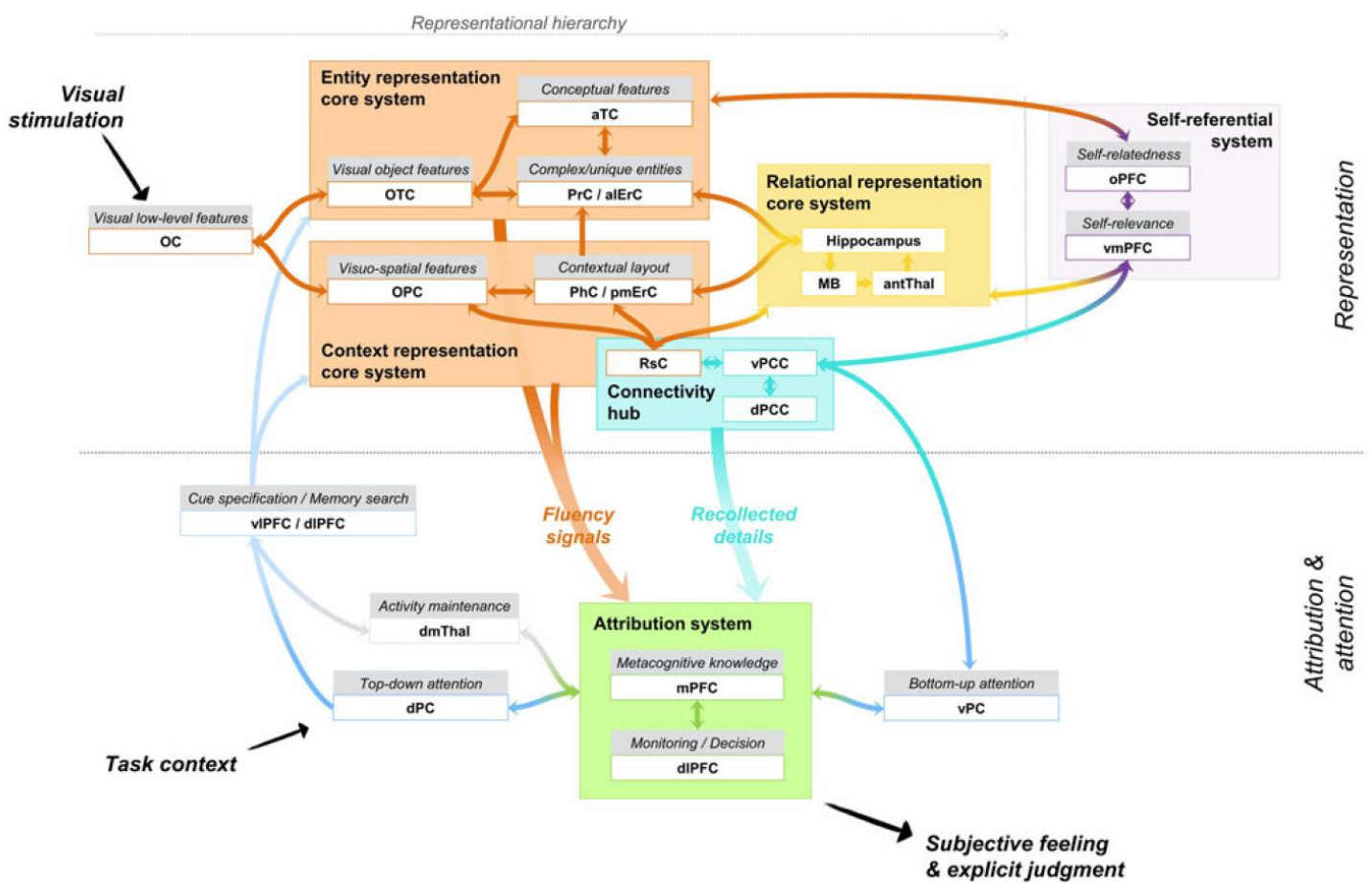


Figure 25: Modèle de Bastin et al., 2020, avec les différents composants du système de mémoire visuelle et les structures cérébrales les supportant.

que les autres systèmes ont pour fonction le support à l'encodage et à la récupération de l'information.

Pour nous appuyer davantage sur les réseaux de la familiarité proposé par ce système, nous en proposons une description succincte (Figure 26). Pour parvenir à une réponse de reconnaissance fondée sur la familiarité, les sujets doivent être en mesure de décoder les caractéristiques structurales et éventuellement conceptuelles d'un item, ce qui suppose l'intégrité du cortex occipito-temporal et temporal antérieur. Si l'objet est effectivement connu, dans ce cas un système dédié aux items uniques (on parlera alors d'entités), mobilisé à travers le cortex perirhinal et entorhinal anterolatéral, permet de faire correspondre l'input visuel avec la représentation stockée de l'entité. Cependant, si l'entité n'est pas stockée en mémoire, alors deux phénomènes peuvent se produire : soit l'input visuel est incorrectement reconnu (soit une fausse alarme), soit il est correctement considéré comme nouveau (correctement rejeté).

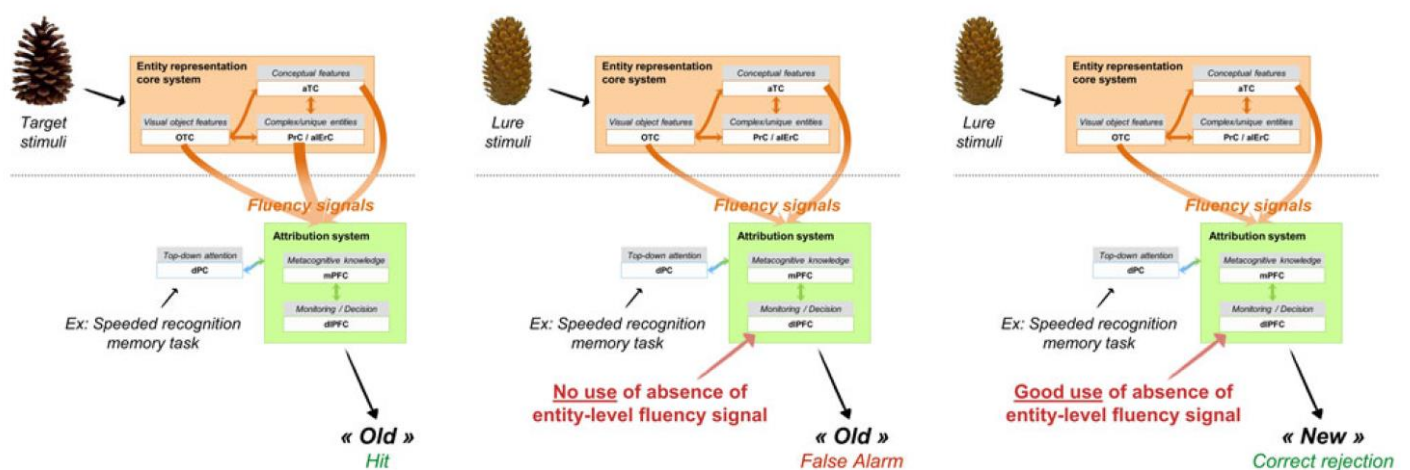


Figure 26 : Représentation des trois possibilités de réponse face à un stimulus visuel issu du modèle de bastin *et al.*, 2020. A droite, la récupération correcte d'un stimulus encodé en mémoire, au milieu, la récupération incorrecte d'un stimulus nouveau (fausse alarme) et à droite le rejet correct d'un stimulus non encodé en mémoire.

Nous retrouvons à travers ce modèle des mécanismes issus de très nombreuses autres conceptions de la mémoire (Mandler, 1980; Snodgrass and Corwin, 1988; Yonelinas, 1999; Ranganath *et al.*, 2004). Un intérêt de ce modèle, comme du modèle MNESIS (Eustache, Viard and Desgranges, 2016), est la prise en compte notamment des données issues de la maladie d'Alzheimer, qui sont souvent négligées au profit des amnésies hippocampiques dites « pures ». Son aspect intégratif des grandes théories de ces 25 dernières années le rend particulièrement pertinent pour discuter des résultats antérieurs, mais aussi des futures découvertes, et cela en fait également un modèle très adapté à la pratique clinique auprès de malades d'Alzheimer. Sa

principale limite, comme pour la plupart des autres modèles, demeure la modélisation du traitement mnésique exclusivement visuel.

## Les paradigmes pour tester la mémoire

Afin de tester la validité des modèles de mémoires en compétition, plusieurs paradigmes ont été proposés, dans le but de solliciter individuellement les systèmes en manipulant le type d'encodage, de récupération et/ou la nature des informations (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2010; Meunier and Barbeau, 2013). Nous proposons ici un tour d'horizon critique des méthodes les plus célèbres pour tester l'intégrité des systèmes de mémoire.

### *Le plus "Classique": Delayed Matching to Sample paradigm (DMS)*

Le paradigme le plus basique pour tester la récupération en mémoire par la reconnaissance est de présenter lors d'une séance d'apprentissage un ensemble de stimuli (cibles) à des sujets, puis de les leur représenter à nouveau après un délai lors d'une séance test, mélangé ou non avec d'autres stimuli non présentés mais proche perceptivement ou sémantiquement (distracteurs) (Otto and Eichenbaum, 1992; Meunier and Barbeau, 2013). Les sujets sont ensuite interrogés sur leur reconnaissance des stimuli cibles en répondant par oui ou par non à la présentation des stimuli à la séance test. Ce paradigme est à l'origine de la plupart des tests utilisée en neuropsychologie clinique pour évaluer les troubles d'encodage (encodage et récupération du MMSE Folstein, Folstein and McHugh, 1975; RL-RI-16 Grober *et al.*, 1988; encodage et récupération des dessins Signoret *et al.*, 1999; DMS-48 Barbeau *et al.*, 2004). Bien qu'informatif et facile à mettre en place (même chez l'animal, voir Fortin, Wright and Eichenbaum, 2004), il ne permet pas d'apporter des informations précises sur le type de mémoire (sémantique ou épisodique) ni de processus (familiarité ou recollection) en jeu, ce qui en fait un paradigme assez limité pour explorer les processus mnésiques spécifiquement touchés par l'amnésie.

### *Signal detection theory: Receiver Operating Characteristic*

La particularité de l'utilisation du paradigme à courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) est la prise en compte du niveau de certitude de la réponse (Egan, 1958, Voir 1.4.2). Que l'item ait été reconnu ou non, les sujets sont ensuite interrogés sur leur niveau de confiance dans leur réponse. Trois niveaux de confiance pour les réponses oui et les réponses non sont proposées, allant de très confiant à pas du tout confiant en passant par modérément confiant. Suite à cela, il est possible d'établir une courbe ROC, prenant en compte les réponses et leur niveau de confiance associée pour les cibles et/ou les distracteurs présentés lors du protocole (Chow, Lehr and Pong, 2010). Cette procédure permet non seulement d'évaluer la performance mnésique, mais aussi, à travers la représentation en courbe, de déterminer les

fragilités de mémoire et de confiance dans sa mémoire. Ainsi, des patterns très différents peuvent être observés en fonction du profil cognitif des patients (comme les confabulations chez les patients Korsakoff (Brion *et al.*, 2017), les difficultés à faire confiance en sa mémoire chez les patients MA (Simon and Bastin, 2014) ou encore les bonnes performances mais avec une confiance effondrée dans leurs capacités chez les patients dépressifs (Szu-Ting Fu *et al.*, 2012)). De plus, selon la DPSD theory, ce paradigme peut être utilisé avec une conception de la mémoire en plusieurs processus (Yonelinas, 1994), avec la familiarité aussi bien que la recollection considérées comme faisant partie de gradients indépendants pouvant être sollicités indépendamment (voir partie 1.5.2)

### ***Dual process theory : Le test de mémoire de la source et dissociation de processus***

Le ***test de mémoire de la source*** vise à distinguer les deux formes de reconnaissance, une fondée sur la familiarité et une fondée sur la recollection (Dudas *et al.*, 2005; Wolk, Signoff and DeKosky, 2008). La récupération du stimulus est évaluée, mais également la mémoire du contexte spatio-temporel dans lequel il a été présenté. Plusieurs possibilités s'offrent pour déterminer la mémoire de la source, comme présenter les items à des moments différents, ou encore à des endroits différents sur une grille (Wolk, Signoff and DeKosky, 2008). Lors de la phase de rappel, les participants sont interrogés dans un premier temps sur leur familiarité avec l'item, et dans un deuxième temps, s'il est reconnu, sur le contexte dans lequel il a été présenté (spatial ou temporel). Ce paradigme a pour fonction de séparer l'évaluation de la mémoire de l'objet de celle de la mémoire de la source. Son intérêt principal réside dans la possibilité de discriminer la reconnaissance basée sur la familiarité (*familiarity-based*) de la reconnaissance basée sur la recollection (*recollection-based*).

La ***Process Dissociation Procedure*** est assez proche du test de mémoire de la source ci-dessus. Comme pour cette dernière, les items sont présentés avec un contexte (comme par exemple un fond de couleur variable en fonction des items), mais cette fois-ci les items présentés pendant l'encodage sont mélangés à des distracteurs lors de la phase de test (Jacoby, 1991). Ainsi, aussi bien des fausses alarmes de familiarité (reconnaissance d'un objet qui n'a pas été présenté) que de recollection (reconnaissance d'un item présenté mais avec un mauvais fond de couleur) peuvent émerger et être mesurées. Grâce à ces informations il est possible de comparer les scores des items familiers avec un contexte incorrect et avec un contexte correct (score de recollection « pure »), mais aussi les scores des items reconnus comme familiers

présentés en phase d'encodage ou non (score de familiarité « pure »)<sup>4</sup>. . Cette procédure, très utilisée pour l'étude différenciée des systèmes de mémoire est encore répandue aujourd'hui, et est même utilisée pour tester la mémoire implicite (Millar *et al.*, 2017).

### ***Conscience et mémoire : Remember Know Guess (RKG)***

Dans ce paradigme, proposé par Tulving (1985), c'est la conscience de l'apprentissage qui est évaluée, en lien avec le modèle SPI. Après présentation des items, les sujets ont la possibilité de donner la conscience qu'ils ont de connaître l'objet avec trois types de réponse : Soit les sujets n'ont pas de souvenir de l'item, alors leur réponse consiste à « deviner » (*Guess* en anglais, ou « G ») s'il faisait partie des items présentés. Soit les sujets reconnaissent l'item, sans pour autant pouvoir associer de détails contextuels précis à son encodage, il sera alors considéré qu'ils connaissent l'item (*Know* en Anglais, ou « K »), ce qui fait intervenir la conscience noétique (Lechevalier, 2001). Soit enfin les sujets peuvent reconnaître l'item mais également donner son contexte d'encodage, il sera alors considéré qu'ils s'en souviennent (*Remember* en Anglais, ou « R »). A partir de ces informations, les processus de récupération appelés recollection et familiarité, respectivement associés à “remembering” et “knowing” peuvent être définis comme suit afin de pouvoir être intégrés à la dual process theory: La recollection est le processus de récupération de détails contextuels associés avec un contexte, alors que la familiarité est le sentiment qu'un phénomène a été précédemment rencontré, mais sans les détails du contexte d'encodage (Tulving and Thomson, 1973; Gardiner and Parkin, 1990; Yonelinas, 2002 pour revue).

### ***Vitesse de traitement et processus : Speed and Accuracy Boosting***

En s'appuyant sur des données de la littérature proposant que la reconnaissance fondée sur la familiarité soit plus rapide que la reconnaissance fondée sur la recollection (Brown and Aggleton, 2001; Barragan-Jason *et al.*, 2013), la procédure *Speed and Accuracy Boosting* (SAB) utilise une technique de contrainte temporelle pour dissocier les systèmes de mémoire utilisés. Les sujets ont donc un temps variable pour estimer leur reconnaissance du stimulus, court pour la familiarité (inférieurs à 420 ms chez les sujets sains) et plus long pour la recollection (Norman and O'Reilly, 2003; Besson *et al.*, 2012), car il suppose l'utilisation de circuits cérébraux associatifs, plus lent à recruter (Peters *et al.*, 2009). Pour vérifier que la reconnaissance du stimulus est bien fondée sur la familiarité, une version simplifiée du

---

<sup>4</sup> Pour des détails concernant le calcul de l'indice permettant de mesurer la dissociation, voir Yonelinas, Kroll, Dobbins, Lazzara, et Knight, 1998, ou le site <http://psychology.ucdavis.edu/Labs/Yonelinas/PWT/index.cfm?Section=9>

paradigme R/K/G est proposée, et consiste à appuyer sur un bouton différent pour R ou K lorsque l'item est reconnu. Ce paradigme permet une estimation par sujet du temps minimum de reconnaissance pour la familiarité et la recollection (Besson *et al.*, 2015).

Contrairement aux autres procédures, celle-ci propose que la contrainte de temps élimine la variable subjective de l'estimation du niveau de reconnaissance par les sujets, avec l'hypothèse qu'un temps de réponse court puisse uniquement solliciter la familiarité. Les principaux résultats issus de l'utilisation de ce paradigme sont une différence de performances entre sujets sains et patients MCI sur les tâches de DMS mais pas de SAB, ce qui explique selon les auteurs les résultats rapportés par les tests cliniques d'altération très précoce de la reconnaissance dans la maladie d'Alzheimer (Besson *et al.*, 2015). En effet, ils proposent que le fait de laisser davantage de temps aux patients lors d'une tâche de DMS mobilise préférentiellement le traitement analytique de recollection, et non le traitement lié à la familiarité, ce qui aurait pour conséquence des résultats très déficitaires. D'ailleurs, la baisse de vitesse de traitement typiquement associée à cette maladie (Ballesteros, Mayas and Reales, 2013) va dans ce sens, en cela qu'il apparaît difficile pour des malades d'Alzheimer de produire une réponse aussi rapide que les sujets sains à la présentation d'un stimulus.

### ***Un outil adossé à la clinique de l'amnésie : Échelle du sentiment de familiarité (Sof Scale)***

Initiée par des travaux en EHPAD, l'échelle du sentiment de familiarité (Sense of familiarity (SoF) Scale, Table 1) propose une évaluation du sentiment associé à une connaissance ou une absence de connaissance d'un item (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Groussard *et al.*, 2019; Coppalle *et al.*, 2020). Mêlant données quantitatives et qualitatives, cette échelle permet de donner avec plus de nuance la force de la connaissance associée à un stimulus. Elle permet notamment de prendre en compte l'hésitation, et donne une graduation des réponses sur une échelle en 6 points, évaluant de façon hiérarchique les processus de mémoire par leur expression comportementale, sans demander aux sujets une introspection parfois impossible chez les des patients amnésiques. Cette échelle permet d'intégrer la plupart des réponses possibles à la présentation d'un item perceptif, proposant un spectre de phénomènes mnésiques étudiés allant de l'effet de simple exposition en mémoire implicite (Score 2), à la recollection précise en mémoire explicite (Score 6). L'aspect de confiance en la réponse est illustré par le score 3, et la reconnaissance fondée sur la familiarité par le score de 4. Enfin, le score de 5 propose une recollection partielle avec la présence d'éléments épisodiques, flous ou incomplets. Initialement pensée pour la recherche clinique auprès de patients amnésiques, elle peut être

utilisée par observation directe ou cotation d'extraits vidéo dans un cadre écologique (domicile ou institution de soin). Son intérêt réside dans la possibilité d'appréhender la récupération mnésique en vertu des différentes théories : La dissociation implicite/explicite (avec le score de 2 illustrant le priming), la confiance en la réponse de familiarité (entre les scores de 3 et de 4, comme proposé par la SDT), et les distinctions entre mémoire sémantique et épisodique, ou familiarité et recollection (entre les scores de 4 et les scores de 5 et 6). Cette échelle propose en un seul outil les éléments nécessaires pour juger d'un apprentissage quel que soit l'ancrage conceptuel que les chercheurs ont à propos de la mémoire humaine, en s'appuyant sur les comportements observés plutôt que sur un cadre théorique unique.

Table 1: Echelle du SoF (MP= processus mnésique, BR= réponse comportementale), Coppalle *et al.*, 2020

Score	MP	BR	Example of verbal answer
1	None	Neither recognition nor interest	Never heard it before in my life...
2	Implicit memory, mere exposure effect	No recognition, signs of interest	I don't know this one, but it's pretty... Did you paint it?
3	Weak familiarity	Emergence of the SoF, Uncertainty	I feel like I have heard that before, but I am not quite sure... Yes, perhaps it rings a bell!
4	Familiarity	Recognition, "yes", no context or wrong context	Oh, yes, sure, I like this one but where did that come from? *Humming* Maybe my parents used to listen to it, or maybe I heard it with my friend Elisa at the village dance?
5	Weak recollection	Recognition with imprecise context	Yeah, sure, I've seen it not that long ago... It was with you wasn't it?
6	Recollection	Recognition with rich context	Yes, we listened to it together, last week, along with some other tunes and paintings. Then you asked me the same question.

# Mémoire et maladie d'Alzheimer

## Aspects historiques et épidémiologiques

Depuis l'admission en 1901 d'Auguste Deter à 51 ans dans le service d'Alois Alzheimer en Allemagne, la recherche sur la maladie d'Alzheimer n'a pas été linéaire (Figure 27). En effet, après que le docteur Alzheimer eût identifié en 1906 les lésions de sa patiente, et que son supérieur Emil Krapelin ait décidé de baptiser l'entité sémiologique observée « maladie d'Alzheimer » (Möller and Graeber, 1998), il aura fallu attendre près de 70 ans pour que le regain d'intérêt pour cette maladie permette des avancées sur sa compréhension et des tentatives de la soigner. Au début des années 80, une classification en stades d'évolution de la maladie est adoptée (Reisberg, 1982), dont nous reparlerons ci-après. En 1984 et 1986, deux phénomènes responsables des lésions sont mis à jour, respectivement la peptide B amyloïde et la protéine Tau (Goedert and Spillantini, 2006). Dans les années 90, les modèles animaux et la génétique s'emparent du sujet, ce qui améliore la compréhension des mécanismes physiologiques de la maladie, mais ne permettent pas de réelles avancées thérapeutiques. En 2004, un premier espoir de diagnostic pré-mortem apparaît avec le Pittsburg Compound, marqueur de la B amyloïde, grâce à l'imagerie cérébrale (Klunk *et al.*, 2004).

Le milieu des années 2010 marquent le début d'un intérêt grandissant pour les thérapies non-médicamenteuses (TNM) (Gardette, Coley and Andrieu, 2010; Oyebode and Parveen, 2019), mais aussi un engouement important pour les biomarqueurs, avec toujours plus d'espoir de dépistage précoce (Doody *et al.*, 2010).

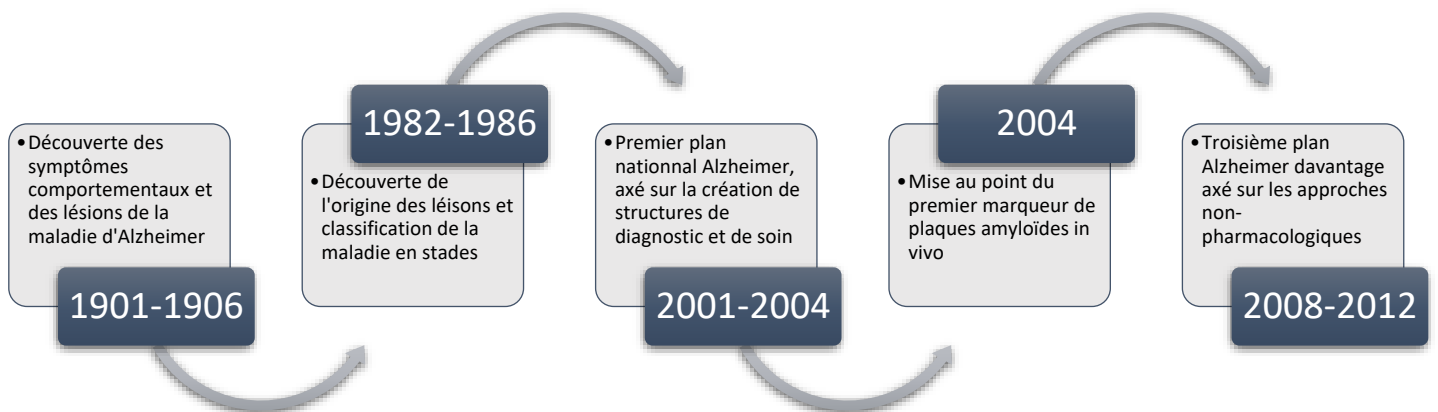


Figure 27 : Frise chronologique résumant certaines grandes étapes de la recherche sur la maladie d'Alzheimer

Aujourd'hui, la MA représente la première cause diagnostiquée de troubles neurocognitifs majeurs liés au vieillissement<sup>5</sup> (TNC). En France, il y aurait à l'heure actuelle plus d'1.400.000 personnes atteintes par cette maladie (ce qui représente 3.5% de la population), et plus de 3.000.000 personnes concernées, aidants compris (Alzheimer Europe, 2020). L'incidence serait entre 150.000 et 200.000 nouveaux patients chaque année (Alzheimer Europe, 2020). A l'échelle mondiale, il y aurait 50 millions de personnes malades diagnostiquées (Patterson, 2018), ce qui est plus que les projections qui étaient faites au milieu des années 2000, postulant 42 millions en 2020 (Ferri et Col. 2005). Les projections actuelles prédisent que 82 millions personnes devraient être atteintes en 2030, soit dans 10 ans (Patterson, 2018). Le nombre de personnes présentant une MA (diagnostiqués ou non) apparaît donc très important, ce qui nous enjoint à poursuivre les recherches en cours dans des domaines différents, en particulier les sciences humaines (Platel, 2011; Carpentier and White, 2013; Béliard and Eideliman, 2014), afin de mieux comprendre et mieux accompagner ces pathologies.

---

<sup>5</sup> Nous utiliserons ici cette périphrase que nous préférons au terme parapluie « démence », pour des raisons aussi bien linguistiques (voir l'intervention d'Armelle Debru, linguiste, à l'université d'été de l'espace de réflexion éthique et maladies neurodégénératives : [https://www.youtube.com/watch?v=xzBSfo3Ph\\_A&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?v=xzBSfo3Ph_A&feature=emb_logo)) que pour suivre les dernières recommandations de l'H.A.S. (2018).

## Aspects sociaux et psychosociaux

### *Un questionnement dès le diagnostic*

Malgré la quasi-absence de propositions thérapeutiques, l'annonce du diagnostic provoque des effets délétères sur la psychologie et même l'évolution de la maladie des personnes (Mormont, Jamart and Jacques, 2014) et de leurs proches aidants (Byszewski *et al.*, 2007; Dumont *et al.*, 2016), soulignant des problèmes d'éthique médicale souvent ignorés (Pancrazi and Simeone, 2000; Auriacombe, 2010; Porteri *et al.*, 2010). Ainsi, malgré les diagnostics de plus en plus fins, les prises en charge proposées sont toujours très rares et difficiles d'accès pour la plupart des personnes concernées, y compris l'entourage des malades (Brayne, Fox and Boustani, 2007; Coppalle, Platel and Groussard, 2018), ce qui peut donner aux malades et à leurs proches aidants un sentiment d'abandon (Samitca, 2004).

Pourtant, une très grande majorité des études interventionnelles proposant des activités plaisantes pour les personnes malades d'Alzheimer et/ou leurs proches aidants rapporte des résultats très positifs sur le plan du bien-être psychologique (Droes *et al.*, 2006; Bell, 2016) et même physiologique (Waelde *et al.*, 2017). L'une des hypothèses pour expliquer le peu d'interventions qui sont proposées pour ces personnes est liée aux représentations générales portées par la société sur le vieillissement, avec l'idée que les « dés sont jetés », et que le fait de leur proposer des accompagnements n'est pas pertinent (Carbonnelle, Casini and Klein, 2009).

### *Représentations liées au vieillissement et à la MA*

Les représentations liées à la vieillesse ont imprimé en nous des peurs et des certitudes dont certaines sont très violentes (Levy, Ashman and Dror, 2000; Kotter-Grühn and Hess, 2012), à tel point que certains déclarent préférer la mort plutôt que la MA (Hendry *et al.*, 2013). Nos imaginaires ont été marqués par des images parfois personnelles, mais surtout collectives à travers les médias de la « vieillesse comme un naufrage » (Ngatcha-Ribert, 2004). La conséquence de ces stéréotypes liés à vieillesse (également appelé âgisme) en général mais surtout à la maladie d'Alzheimer ont un impact direct sur les personnes qui en souffrent (Marquet *et al.*, 2018), mais aussi sur les professionnels qui en prennent soin (Janečková *et al.*, 2013; Adam *et al.*, 2017, voir Figure 28; Schroyen *et al.*, 2018).

Ce phénomène est appelé effet Pygmalion ou encore prophétie auto-réalisatrice, et a été baptisé et originellement rapporté dans le cadre de l'école primaire et secondaire (Rosenthal and Jacobson, 1968). Cependant, il a été depuis montré comme intervenant dans de nombreux



## *L'entourage des personnes présentant une MA*

L'apparition et l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez une personne a bien entendu un impact important sur celle-ci, mais aussi sur son entourage proximal (Deeken *et al.*, 2003; Eters, Goodall and Harrison, 2008). Depuis les années 80, ce sont également les aspects négatifs qui sont pris en compte, avec cependant un intérêt pour ce qui est désormais appelé le fardeau subjectif de l'aidant (Zarit, Todd and Zarit, 1987). Ce concept vise à pouvoir décrire et étudier succinctement les aspects négatifs de la relation d'aide en dehors des aspects matériels et financiers. L'outil emblématique de cette approche est l'inventaire du fardeau de Zarit, traduit, validé et normé en langue française dans les années 90 (Hébert, Bravo and Girouard, 1993; Bocquet *et al.*, 1996).

Cependant, des approches plus récentes proposent que le fait de s'appuyer uniquement sur les aspects négatifs ne permet pas de rendre compte de la situation des aidants, et qu'il serait également nécessaire de prendre en compte les aspects positifs de la relation d'aide, ainsi que les stratégies de coping (Nolan *et al.*, 2004; Baker *et al.*, 2017). Nous invitons les lecteurs à se référer à l'Annexe 1 dans laquelle une revue de la littérature publiée des approches possibles dans l'aide aux aidants sera présentée (Coppalle, Platel and Groussard, 2018), ainsi que les résultats préliminaires d'une étude sur la situation des aidants de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer.

## **Aspects Neurologiques**

### *Une origine incertaine des lésions*

Neurologiquement, la MA se caractérise par des lésions qui semblent être dues à 2 formes de particularités métaboliques : l'agrégation de plaques amyloïdes extracellulaire, et l'accumulation de protéines Tau intracellulaire (Dubois *et al.*, 2014) à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Cependant, la conception de la MA comme entité sémiologique unitaire est de plus en plus remise en cause. Ainsi, de nombreuses variantes, ou sous-types, sont décrits (Ferreira *et al.*, 2017).

Le modèle de la cascade amyloïde, pourtant longtemps dominant dans le champ de la MA est de plus en plus remis en cause dans les stades légers et précliniques (MCI et SCI (Chételat, 2013)) comme dans les stades plus avancés (Morris, Clark and Vissel, 2014). D'autres hypothèses métaboliques voient progressivement le jour, offrant une nouvelle interprétation de la pertinence de biomarqueurs utilisés aujourd'hui pour diagnostiquer la maladie (Au *et al.*, 2010; Swerdlow, Burns and Khan, 2014; Kametani and Hasegawa, 2018).

Certains auteurs postulent même que l'accumulation de plaque amyloïde pourrait être une réponse immunitaire protectrice à la perte neuronale, dans le but notamment de maintenir la structure cytoarchitectonique du cerveau (Jagust, 2016). *Nous ne débattons pas ici de la pertinence ou du niveau de preuve de ces différents modèles, mais souhaitons évoquer les difficultés inhérentes à la classification et à la caractérisation de la MA fondée sur les biomarqueurs.*

### ***Imagerie cérébrale***

Les techniques d'imagerie cérébrale in vivo (IRMa, Scanner à rayons X et CT-Scan en particulier) ont occupé et occupent toujours une place importante dans le diagnostic et parfois le suivi de la MA (Frisoni, 2001 ; Kantarci et Jack, 2003). Les principales lésions retrouvées à l'imagerie débutent dans le lobe temporal médian. Pour la DNF, les critères de diffusion définis par Braak et Braak (1997) font toujours autorité aujourd'hui. Elle commence dans le cortex entorhinal et périrhinal, puis se déploie dans les régions limbiques (hippocampe et néocortex de façon plus modérée), pour finalement s'étendre dans l'ensemble du néocortex. L'évolution de l'installation des plaques amyloïdes est en revanche plus sujette à la variabilité interindividuelle (Nelson *et al.*, 2012). En revanche, il existe un pattern général régulièrement retrouvé chez les malades d'Alzheimer, commençant dans les lobes temporaux, occipitaux et frontaux pour ensuite se déplacer dans l'intégralité du néocortex.

En terme d'atrophie liée aux lésions, l'hippocampe et les régions para-hippocampiques sont les premières à être touchées (Hardy and Higgins, 1992; Weintraub, Wicklund and Salmon, 2012). Les autres régions du cerveau seraient ensuite progressivement altérées avec l'évolution de la maladie, dans un ordre pour lequel il n'existe pas de consensus (Ricciarelli and Fedele, 2017). Cependant, de nombreux auteurs proposent que le cortex entorhinal pourrait être altéré de façon plus précoce que l'hippocampe (Bobinski *et al.*, 1999; Barbeau *et al.*, 2004; Schoemaker, Gauthier and Pruessner, 2014).

Les techniques d'imagerie appliquées à la recherche et à la clinique ont beaucoup progressé depuis la mise en lumière des lésions relatives à la MA (Damasio *et al.*, 1983; Jack *et al.*, 1992, 1997), et les techniques d'imagerie fonctionnelles (IRMf et PET-Scan notamment, mais également la séquence DTI) ont beaucoup été utilisées essentiellement en recherche. En effet, les preuves de leur efficacité clinique sont encore insuffisantes pour le proposer en examen de routine (Wierenga and Bondi, 2007), bien que certains auteurs postulent qu'ils pourraient être plus efficaces que le bilan neuropsychologique (Chételat *et al.*, 2005). Les

résultats font état d'une altération précoce du débit sanguin dans les régions temporo-pariétales (Petrella, Coleman and Doraiswamy, 2003) , et une activité spontanée réduite tôt dans la progression de la maladie (Sorg *et al.*, 2009). En revanche, des études ont également pu montrer des activations supplémentaires probablement liées à un mécanisme de compensation (Bondi *et al.*, 2005; Gigi *et al.*, 2010). Toutes ces lésions et changements fonctionnels ont pour effet une altération de nombreuses sphères de la cognition, avec la mémoire épisodique au premier plan puis des autres fonctions cognitives supérieures (Nelson *et al.*, 2012).

## Aspects neuropsychologiques

### *Une maladie évolutive*

L'aspect évolutif de la maladie d'Alzheimer a nécessité une classification en stades. La classification la plus largement utilisée est celle de Reisberg (1982), responsable du pôle *Aging and dementia* à l'hôpital universitaire de New-York (Tableau 2). L'intérêt de cette classification en 7 stades cliniques est l'utilisation d'une part des troubles cognitifs, et d'autre part des répercussions fonctionnelles qu'ils ont sur la vie des personnes.

*Tableau 2: Stades de la maladie d'Alzheimer, avec une estimation du score au MMSE et une description comportementale des patients, adapté de Reisberg et al., 1982 et les sites [www.alz.org](http://www.alz.org) et [alzheimer.ca](http://alzheimer.ca)*

Stade	MMSE	Description comportementale
<b>Stade 1</b>	30	Aucun symptôme, aucun impact sur la vie quotidienne, mais lésions visibles à l'imagerie
<b>Stade 2</b>	27-29	Troubles mnésiques semblables ou légèrement supérieurs au déclin normal lié à l'âge, manque du mot occasionnel, et légère désorientation ponctuelle, généralement non révélée par le bilan neuropsychologique.
<b>Stade 3</b>	21-26	Troubles cognitifs légers en particulier en mémoire épisodique, mesurés par les tests neuropsychologiques, et possiblement détectés par des proches. Difficultés à apprendre de nouvelles informations et difficultés émergentes dans l'autonomie fonctionnelle au quotidien
<b>Stade 4</b>	16-20	Troubles cognitifs légers, mais difficultés dans les tâches complexes (comme la conduite), les interactions sociales et risque de désorientation et de fugue.
<b>Stade 5</b>	10-15	Troubles cognitifs modérés, grandes difficultés d'encodage d'informations, difficultés à prendre des décisions et à vivre le quotidien sans assistance.
<b>Stade 6</b>	3-9	Troubles cognitifs sévères, atteinte de la mémoire rétrograde, difficultés fonctionnelles pour la plupart des tâches du quotidien, désorientation importante.
<b>Stade 7</b>	0-2	Troubles cognitifs très sévères, difficultés à accomplir les comportements vitaux (s'alimenter ou s'hydrater) sans aide, langage très pauvre.

Bien que ces critères soient très largement utilisés, il existe une très grande variété d'évolutions individuelles des symptômes de la maladie. Afin de simplifier la suite de ce document, nous parlerons de stades légers pour les stades 2 à 4, de stade modéré pour le stade

5 et de stade sévère pour les stades 6 et 7. L'évocation ponctuelle du stade « modéré à sévère » concernera les personnes situées entre les stades 5 et 6.

La MA se caractérise en effet par un tableau clinique et anatomique très hétérogène (Van der Linden and Juillerat Van der Linden, 2016), même s'il est possible de désigner certaines constantes : Une atteinte précoce de la mémoire épisodique pour les formes dites « classiques », suivie d'une progressive détérioration des autres sphères de la cognition concomitante à une atrophie hippocampo-para-hippocampique (Jalbert, Daiello and Lapane, 2008).

Les lésions neurologiques décrites ont pour conséquences des troubles cognitifs qui sont également très hétérogènes. Cette hétérogénéité questionne la communauté scientifique depuis les années 1990 (Khachaturian, 1992). La littérature rapporte néanmoins des troubles de mémoire épisodique au premier plan, qui sont le signe le plus répandu de l'entrée dans la MA (Grober *et al.*, 1988), mais aussi selon certains auteurs des troubles très précoces de la reconnaissance visuelle (Barbeau *et al.*, 2004). L'altération des fonctions cognitive dans la MA est caractérisée par un début insidieux et progressif. Outre la mémoire épisodique, la plupart des autres domaines de la cognition, tels que l'orientation, le fonctionnement exécutif, le langage, le fonctionnement visuo-spatial et les praxies, sont également touchés au cours de l'évolution de la maladie (McKhann *et al.*, 1984).

La MA est donc caractérisée par l'installation progressive et insidieuse de troubles cognitifs mais aussi comportementaux (Duyckaerts *et al.*, 2009). Même, si les troubles sont aujourd'hui très bien décrits, il existe toutefois une variabilité interindividuelle et intra-individuelle de ces atteintes (Khachaturian, 1992; Kalpouzos, Eustache and Desgranges, 2008; Nelson *et al.*, 2012). Malgré cette variabilité, nous proposons à suivre une synthèse des résultats des travaux portant sur l'atteinte ou la préservation des principaux systèmes mnésiques dans la MA.

### ***Mémoire implicite***

#### Mémoire procédurale

Pour qualifier la mémoire implicite dans la MA, nous avons choisi de nous concentrer sur le priming pour ne pas trop nous éloigner de notre cadre théorique, et parce que c'est le phénomène le plus souvent étudié dans cette pathologie. Néanmoins, il est possible d'évoquer la mémoire procédurale, dont l'intégrité a été étudiée dans la maladie d'Alzheimer. Comme Grandmaison (2003) l'a montré dans une revue de la littérature, les malades d'Alzheimer semblent en capacité d'apprendre des nouvelles séquences de mouvement grâce à la mémoire

procédurale, à condition d'utiliser des techniques très contrôlées d'apprentissage sans erreur. Des résultats intéressants d'apprentissage ou de « réapprentissage » de tâches du quotidien supportés par des connaissances préexistantes en mémoire sémantique ont été également rapportés plus récemment chez des malades à un stade débutant à modéré (Snowden, 1999; Kessels *et al.*, 2013). Cependant, bien que fonctionnel avec des techniques particulières, l'apprentissage en mémoire procédurale permet des performances somme toute faibles (Bier *et al.*, 2008), et devient impossible à partir des stades plus avancés (Kessels *et al.*, 2013).

### Priming

Comme exposé précédemment, la possibilité de l'utilisation de la mémoire implicite sans hippocampe ne fait que peu controverse dans la littérature scientifique (Addante, 2015). En effet, comme nous l'avons décrit à travers les patients célèbres, il existe de nombreuses preuves d'apprentissage avec un hippocampe fortement altéré chez l'adulte. Il semble que les effets de priming sémantiques soient au moins partiellement préservés (Martins and Lloyd-Jones, 2006). Ici, les auteurs ont présenté des images dégradées à des patients MA, puis leur ont demandé de les classer dans les catégories « objets vivants » ou « objets non-vivants ». Les patients sont devenus meilleurs au classement au fil des présentations, mais étaient toujours incapables de reconnaître l'une des images comme ayant été présentée au préalable.

Chez les patients MA, des études de groupe ont pu montrer notamment une préservation de l'effet de simple exposition, qui consiste en l'augmentation de la préférence face à un stimulus suivant sa répétition (Zajonc, 1980). Willems *et al.* (2007) ont par exemple montré que l'effet de simple exposition pour des visages fonctionnait toujours chez des patients MA, tout en relevant une augmentation de l'appréciation des stimuli après plusieurs présentations, alors même que les patients n'étaient pas capables de dire s'ils connaissaient les visages. Une étude plus récente ayant utilisé la musique (Deason *et al.*, 2019) montre une augmentation de l'appréciation de pièces musicales pour des patients MA, avec néanmoins des scores très inférieurs aux sujets contrôles pour les tâches de familiarité ou de recollection.

Dans les années 90, il a également été montré que les effets de priming dans la récupération espacée (apprentissage implicite sans erreurs) étaient conservés dans la MA, si bien que les auteurs suggèrent que cela pourrait être une « méthode de rééducation des troubles de la mémoire, en particulier chez les patients atteints de démence de type Alzheimer, permettant l'acquisition d'informations nouvelles » (Camp, 1990). Cependant, Cherry *et al.* ont montré en

1999 que la récupération espacée, si elle pouvait être conservée chez patients avec TNC, impliquait une « rigidité » qui serait due au caractère procédural de la mémoire (Bishara et Jakoby, 2008).

Des études mentionnent même un effet d'hyper-priming chez les malades d'Alzheimer à des stades débutants (Giffard *et al.*, 2001). Ici, la frontière entre mémoire implicite et mémoire explicite peut être tenue, car les phénomènes d'hyper-priming s'expriment essentiellement entre des concepts proches sémantiquement, ce qui pourrait être la conséquence d'une perte des attributs spécifiques des concepts (Giffard *et al.*, 2001, 2008; Laisney *et al.*, 2011).

### ***Mémoire sémantique visuelle et lexicale***

Aspect rétrograde : Le stock de connaissances anciennes

Si l'atteinte en mémoire sémantique est moins typique que celle en mémoire épisodique, des études ont néanmoins pu confirmer leur présence dès les stades modérés (Chainay, 2005). Ces troubles se manifestent notamment à travers un manque du mot lors de conversations, mais aussi plus tard par des tâches de dénomination (Eustache *et al.*, 2006). Cependant, cette atteinte est parfois plus précoce, dès le stade léger (Hodges and Patterson, 1995), et il est possible d'observer des troubles de sémantique générale (Giffard *et al.*, 2001; Laisney *et al.*, 2011), qui concernent la reconnaissance et les informations liées à des personnes célèbres (Estévez-González *et al.*, 2004; Joubert *et al.*, 2008). Certains auteurs ont d'ailleurs proposé que l'altération de la mémoire sémantique dans la MA soit inversement proportionnelle à son acquisition chez l'enfant à travers l'hypothèse de la rétrogénèse (Loureiro and Lefebvre, 2016). Ainsi, les troubles de mémoire sémantique pourraient être le reflet d'un trouble d'accès au stock sémantique (Ober and Shenaut, 1999) comme d'une perte des concepts sémantiques *per se* (Hodges, Salmon and Butters, 1992; Salmon, Heindel and Lange, 1999; Laisney *et al.*, 2011). Il a été proposé que les difficultés en mémoire sémantique antérograde puissent venir davantage d'un problème d'accès au stock de connaissance sémantiques, même si certains auteurs ont proposé une atteinte directe de ce stock (Hodges, Salmon and Butters, 1992; Salmon, Heindel and Lange, 1999). Les deux hypothèses pourraient cohabiter, en cela que l'accès au stock dans les stades légers pourrait précéder une réelle perte des informations stockées à des stades plus avancés. Cependant, une étude longitudinale plus récente semble confirmer la perte d'information plutôt que d'accès au stock (Mårdh, Nägga and Samuelsson, 2013). Globalement, la perte d'information sémantiques durant la progression de la maladie est maintenant bien documentée, et semble devenir observable en particulier à partir des stades modérés (Greene, Hodges and Baddeley, 1995; Müller *et al.*, 2016).

Aspects antérogrades : la familiarité à de nouveaux stimuli

Typiquement, la distinction entre encodage en mémoire implicite préservée et encodage en mémoire explicite altérée dans la MA se fait à travers la comparaison de tâches de priming et de tâches de reconnaissance pour des items. Comme nous l'avons décrit précédemment, les premiers symptômes d'altération de la mémoire sémantique ont été depuis longtemps décrits à travers l'aphasie anomique, ou manque du mot (Martin and Fedio, 1983), ou par les difficultés à spontanément produire des mots avec une contrainte catégorielle (donner le maximum de noms d'animaux) ou lexicale (donner le maximum de mots commençant par la lettre B) (Hodges and Patterson, 1995; Diaz *et al.*, 2004), déjà à partir du MCI (Chételat *et al.*, 2005).

Pourtant, les modèles de neuropsychologie ne font que peu souvent cas de la mémoire lexicale, qui est généralement attribuée à la mémoire sémantique. Or, les résultats sont assez différents selon que des mots ou des objets perceptifs soient utilisés pour tester la mémoire sémantique (Shepard, 1967; Köhler *et al.*, 2000; Embree, Budson and Ally, 2012). Cependant, les nouveaux apprentissages en mémoire sémantique verbale testés par la reconnaissance sont quasi-systématiquement considérés comme altérés (Grober *et al.*, 1988; Diaz *et al.*, 2004; Gallo *et al.*, 2004), tout comme ceux utilisant des dessins (Willems, Adam and Van der Linden, 2002; Budson *et al.*, 2003; Barbeau *et al.*, 2004) malgré quelques controverses portant uniquement sur les stades légers (Ally *et al.*, 2009; Embree, Budson and Ally, 2012). Si dans le vieillissement normal, il existe une dissociation entre une altération des capacités de recollection et une préservation de la familiarité (Prull *et al.*, 2006), il semble donc que cette dissociation s'abolisse avec la maladie d'Alzheimer, pour une altération des deux processus de reconnaissance (Algarabel *et al.*, 2009; Millar *et al.*, 2017).

### ***Mémoire épisodique***

Les altérations de la mémoire épisodiques sont difficile à débattre, tant ils sont consubstantiels à la maladie d'Alzheimer, à tel point qu'ils en sont le critère primordial de diagnostic pour les formes dites courantes, ce qui représentent 75% des cas (Guériot-Milandre, Semprez, et Poncet, 1997 ; Dubois *et al.*, 2014; McKhann *et al.*, 1984; McKhann *et al.*, 2011). La présentation clinique de ces troubles est assez homogène aux stades légers, à savoir des difficultés d'encodage de nouvelles informations, l'oubli d'événements vécus récemment, la désorientation temporelle et spatiale, et les difficultés de mémoire prospective (Giffard, Desgranges et Eustache, 2008). La détection par les proches (Koss, 1993), les professionnels ou les patients eux-mêmes (Schmand *et al.*, 1996) des difficultés en mémoire épisodique précèdent généralement de plusieurs années celles d'autres systèmes mnésiques, comme la

mémoire de travail ou la mémoire sémantique (Desgranges *et al.*, 1996; Eustache *et al.*, 2006). Cependant, l'auto-évaluation ou l'évaluation par les proches des troubles ne constitue pas un indice très robuste pour le diagnostic (Farias, Mungas and Jagust, 2005). En effet, comme nous pouvons le voir dans le MCI, il est important de garder à l'esprit qu'une plainte mnésique isolée n'est pas toujours annonciatrice de MA, et peut même contribuer à des faux positifs si non investiguée correctement (Blackburn *et al.*, 2014; Edmonds *et al.*, 2014). Enfin, notons que même si les troubles de mémoire épisodique dans la MA constituent un des piliers du diagnostic différentiel, ils peuvent également être retrouvés dans d'autres formes de TNC (Eustache *et al.*, 2006; Salmon and Bondi, 2009).

## Méthodes d'évaluation neuropsychologique et de diagnostic

L'évaluation cognitive était jusque récemment la pierre angulaire du diagnostic clinique de la MA (Snowden, 1999). Cependant, avec l'arrivée progressive de l'étude de biomarqueurs, ceux-ci semblent progressivement prendre une place croissante dans le diagnostic, et devraient encore se développer dans les prochaines années (Zvěřová, 2018). De fait, la perspective diagnostique centrée sur les plaintes et les troubles de la personne, à l'aide de la neuropsychologie clinique, pourrait quant à elle prendre une place moins importante.

Même avec l'aide des biomarqueurs, le diagnostic pré-mortem reste à l'heure actuelle probabiliste, rendant difficile l'estimation de l'incidence, et de la sélection de la population pour les études à cause des faux-positifs et des faux négatifs (Qian *et al.*, 2016). Le seul diagnostic qui semble aujourd'hui certain est la dissection post-mortem de l'encéphale, montrant qu'environ un quart des diagnostics *in vivo* se révèlent erronés (Qian *et al.*, 2016).

### *Évaluation globale et dépistage*

L'enjeu des tests de mémoire utilisés dans le diagnostic est de distinguer un statut cognitif normal (c'est-à-dire dans les normes) d'un statut pathologique (c'est-à-dire un TNC). Une autre utilisation de ces tests le diagnostic différentiel pour distinguer la MA des autres types de maladies neurologiques liées au vieillissement, comme la démence sémantique, la démence à corps de Lewy, etc. (Mathuranath *et al.*, 2000; Lo Buono *et al.*, 2018). L'utilisation de la psychopathologie quantitative, à travers les bilans neuropsychologiques et en particulier les tests de dépistage de troubles cognitifs liés à l'âge, tels que le MMSE, (Folstein, Folstein and McHugh, 1975), ou la MoCA, (Nasreddine *et al.*, 2005), a permis de détecter de plus en plus précocement les troubles cognitifs. Pour une investigation neuropsychologique globale plus poussée, il existe d'autres tests tels que la BEC96 (Signoret *et al.*, 1999), qui évalue en

partie les mêmes sphères que le MMSE, mais de façon plus fine et poussée, et qui présente l'intérêt d'être très bien normée dans la population francophone (Michel and Sambuchi, 2011). L'objectif de ces tests était notamment de constituer d'importantes cohortes dans le but d'évaluer des traitements afin de ralentir ou même soigner la maladie, ou encore rendre compte de l'efficacité des interventions non-pharmacologiques.

### *Évaluation de la mémoire épisodique*

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles de mémoire dans la maladie d'Alzheimer sont particulièrement ciblés sur son versant épisodique. L'investigation de la mémoire épisodique verbale passe en grande partie par des tests d'apprentissages de listes de mots, ce qui est le cas de la plupart des tests de dépistage les plus célèbres (MMSE et MoCA dont nous avons parlé précédemment). Le plus célèbre représentant des tests de mémoire épisodique verbale est le RL/RI 16 (Grober *et al.*, 1988), validé et normé en Français (Van der Linden *et al.*, 2004; Stoykova *et al.*, 2013). Ce test propose une phase d'encodage, puis de rappel libre, indicé, et enfin une reconnaissance d'une liste de 16 mots. Le profil de réponse des malades d'Alzheimer est assez caractéristique, avec des troubles dès l'encodage, et persistants à la reconnaissance (Eustache *et al.*, 2006) avec notamment des intrusions (mots rappelés mais non présentés pendant la phase d'encodage). Ce type de troubles est qualifié d'authentique, en opposition aux troubles apparents qui n'impliquent que des difficultés de récupérations, très fortement atténuées avec l'indication (Grober *et al.*, 1988). Il existe cependant une hypothèse selon laquelle les troubles épisodiques verbaux dans la MA puissent être liés à un trouble sémantique, altérant les capacités d'encodage du matériel (Bäckman et Small, 1998; Dalla Barba et Goldblum, 1996; Goldblum *et al.*, 1998), mais des travaux récents montrent que l'intégrité de la mémoire sémantique ne contribue pas à améliorer les capacités d'apprentissage associatif verbal dans la MA mais seulement chez les sujets sains (Delhaye *et al.*, 2019).

Le versant visuel de la mémoire épisodique est moins souvent étudié en clinique, mais peut être indispensable notamment dans le cas d'illettrisme. Deux tests normés en français ont été développés à cet usage, issus des besoins du département de la Seine Saint Denis dans laquelle une part importante de la population n'a pas appris le français comme langue maternelle. Le TNI-93 (Maillet *et al.*, 2016) consiste en la présentation de neuf images puis d'une phase de rappel indicé, et le TMA-93 (Maillet *et al.*, 2017) consiste en la présentation de paires de dessins, puis d'une phase de rappel de l'un des dessins de la paire sur présentation de l'autre. Enfin, nous pouvons évoquer le test des *Doors and people* (Baddeley, 1994), dans lequel les

items à rappeler sont des portes colorées (choix forcé), des couples nom-visage (rappel indicé par le visage), des formes géométriques (rappel après copie), et des noms propres (choix forcé). Nous reviendrons sur ce dernier test dans la partie consacrée aux évaluations écologiques. Enfin, à la frontière entre mémoire épisodique et sémantique, nous pouvons citer le DMS-48 (Barbeau *et al.*, 2004) dont la passation consiste en la présentation de 48 images, qui sont ensuite représentées pairées avec un distracteur. Ici, c'est la reconnaissance en choix forcé des images qui est évaluée, mais le test ne permet pas de distinguer si elle est fondée sur la familiarité ou la recollection.

### *Évaluation de la mémoire sémantique*

L'évaluation des troubles sémantiques peut passer par plusieurs modalités, mais c'est généralement la dénomination d'images représentant des objets vivants ou manufacturés qui est utilisée. Le test le plus célèbre, issu de travaux en orthophonie, est la DO80 (pour dénomination de 80 objets, Deloche and Hannequin, 1997). Très similaire, l'épreuve de dénomination de la Lexis (De Partz, Bilocq and De Wilde, 2001), également issue des travaux en orthophonie remplit le même rôle que la DO80. La dénomination ne pouvant pas à elle seule marquer les troubles sémantiques (Riddock and Humphreys, 1987), des questions sont posées en cas d'échec de récupération du nom pour apprécier à quel niveau de traitement se situe le trouble. Une batterie a été spécialement conçue pour le dépistage fin des troubles d'origine sémantique, la BECS-GRECO (Merck *et al.*, 2011), mais son utilisation en clinique est très difficile en raison d'un temps de passation très long (plus de deux heures).

Outre l'utilisation de tests formels, une interrogation standardisée ou clinique sur les attributs d'objets (leur nature, leur fonction, etc.) permet également de rendre compte de l'origine et de la spécificité du trouble sémantique. Ainsi, nous avons pu recenser un test ayant les caractéristiques pour être utilisé en clinique courante (notamment un temps de passation court) et qui explore la nature des troubles sémantiques, le mini QCS (questionnaire des connaissances sémantiques). Celui-ci est composé de 12 questions à choix multiples, avec trois réponses possibles (Loureiro, Taverne and Lefebvre, 2018). Ces questions explorent trois niveaux de connaissances sémantiques : catégorielles (ex : le papillon est un animal à quatre pattes, un oiseau ou un insecte ?), perceptuelles (ex : Est-ce que l'ananas est lisse, mou ou possède des écailles ?) et fonctionnelles (Est-ce que l'autruche court, vole ou nage ?).

Enfin, la mémoire sémantique peut également être évaluée de façon générale par l'intermédiaire d'autres tests dont ce n'est pas la fonction première (comme les fluences catégorielles), et le plus souvent durant l'anamnèse, à l'instar d'autres pathologie comme la démence sémantique pour laquelle l'investigation de la mémoire sémantique est au premier plan (Grossman, 2002).

### *Évaluation de la mémoire implicite*

L'évaluation de la mémoire implicite est très rarement conduite en clinique courante, en particulier en raison de sa préservation jusqu'à des stades avancés (Lustig and Buckner, 2004; Moussard *et al.*, 2008; Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010; Besson *et al.*, 2015) mais aussi car elle ne contribue que peu au diagnostic différentiel. Beaucoup de paradigmes ont été développés pour la recherche, mais aucun à notre connaissance n'est utilisé dans le cadre des consultations mémoire. Nous pouvons en revanche citer une batterie avec pour objectif de l'investiguer dans les stades modérés à sévères, *l'implicit memory test* (IMT, Kessels, Remmerswaal and Wilson, 2011). Ce test reprend deux des méthodes d'évaluation expérimentales les plus courantes, à savoir la complétion de trigrammes et la reconnaissance d'images dégradés après trois sessions d'apprentissage. Un intérêt de ce test pour la recherche est qu'il permet de contraster les apprentissages implicites avec des apprentissages explicites, en comparant les résultats obtenus à ceux de sous-tests des échelles de Weschler pouvant être utilisées pour tester la mémoire explicite (Kessels, Remmerswaal and Wilson, 2011). Les résultats rapportés sont cohérents avec ceux de la littérature, c'est à dire un effet plancher aux tests explicites, et une augmentation des performances à travers les trois essais pour la mémoire implicite dans le groupe MA.

### *Évaluations écologiques et du retentissement en vie quotidienne*

L'intérêt des tests dits « papier-crayon » réside donc essentiellement dans le dépistage de troubles dans un contexte proche d'une situation expérimentale. Cependant, ils ne sont pas toujours adaptés à donner des informations pertinentes quant aux capacités fonctionnelles en situation réelle, ni sur leur possible mobilisation dans la vie quotidienne (Wilson, 1993; Silverberg and Millis, 2009).

Cependant, un certain nombre de test ont été proposés pour tenter de se rapprocher des conditions de la vie de tous les jours, afin de proposer une évaluation dite plus « écologique ». Une des premières tentative intéressante de proposer une évaluation plus proche des conditions de vie réelle est le test des *Doors and people* (Baddeley, 1994) que nous avons déjà évoqué. Ce

test consiste notamment en une épreuve épisodique visuelle dans laquelle les items à retenir sont des portes plutôt que des mots ou des objets sans signification (il va sans dire que ce test est particulièrement adapté pour un public du Royaume-Uni, pour lequel le fait d'être attentif aux portes très colorées est plus habituel qu'en France). Il est également possible de citer le *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT, Bolló-Gasol *et al.*, 2014), qui utilise des items plus proches de la vie de tous les jours, comme la reconnaissance de visages, la mémorisation d'emplacements d'objets, ou encore le rappel d'un rendez-vous fictif (Wilson *et al.*, 1999). Bien que plus écologique, cette batterie reste néanmoins assez éloignée des conditions de vie de tous les jours, car elle est effectuée dans la salle de passation uniquement.

Afin de tenter une évaluation réellement en phase avec la réalité, le test des errances (ou commissions) multiples a été proposé à la fin des années 90 (Le Thiec *et al.*, 1999). Dans ce test très lourd en logistique, les sujets se voient remettre une liste de tâches, comme acheter des chaussettes, poster une carte postale après y avoir inscrit une adresse, acheter du pain, etc. Ils sont ensuite accompagnés dans un bourg ou centre-ville qui possède toutes les accommodations nécessaires pour effectuer ces tâches, et doivent les réaliser en autonomie avec des contraintes de temps et de trajet, sous l'observation discrète d'un ou plusieurs expérimentateurs. Ce dernier test est à notre connaissance le plus proche des situations quotidiennes, et seule l'observation directe d'une personne dans son environnement pendant plusieurs jours peut réellement rendre compte de façon optimale des capacités préservées dans la vie de tous les jours. Bien que cela ne puisse pas être réalisé en dehors des structures de soins, de plus en plus de chercheurs prônent néanmoins une étude de la cognition située, qui consiste ainsi à étudier les fonctions cognitives à travers les tâches pour lesquelles elles sont généralement utilisées, dans un environnement semblable à celui dans lequel elles ont besoin d'être appliquées (Choi and Hannafin, 1995; Villeneuve and Coppalle, 2018).

L'impact des troubles sur le quotidien peut également être évalué à travers les proches aidants, ou soignants professionnels. Deux échelles sont particulièrement utilisées en pratique clinique : L'ADL (Katz *et al.*, 1963) et l'IADL (Lawton and Brody, 1969) qui sont de bons prédicteurs des risques concrets pour la santé des patients (Millán-Calenti *et al.*, 2010). Le premier a pour objectif d'évaluer les comportements nécessaires à la conservation d'une bonne santé physique, tels que l'habillement, la toilette, ou encore l'alimentation. Le second, IADL, cible les activités instrumentales liées à l'autonomie de la vie de tous les jours, comme le fait de faire ses courses, le ménage ou la lessive. D'autre part, les symptômes psycho-comportementaux peuvent également être pris en compte, grâce notamment à l'échelle de Cohen-Mansfield

(Deslauriers *et al.*, 2001) ou au NPI (Cummings, 1997) et ses variantes. Ces troubles illustrent bien souvent de façon éloquente un certain nombre d'altérations cognitives (Weintraub, Wicklund and Salmon, 2012), et leur évaluation est importante également pour donner des informations sur la situation des proches aidants (Black and Almeida, 2004; Allegri *et al.*, 2006).

### *Mémoire dans les formes sévères de la maladie*

Le débat sur les capacités de mémoire préservées dans la maladie d'Alzheimer semble pencher vers l'impossibilité totale d'encodage d'informations sémantiques et épisodiques à partir du stade modéré. De plus, la littérature s'accorde depuis longtemps sur une diminution progressive des informations sémantiques (notamment autobiographiques) avec un gradient temporel de type Ribot (Greene, Hodges and Baddeley, 1995; Sartori, 2004; Müller *et al.*, 2016). En revanche, peu de travaux comportementaux ont été publiés à partir des stades sévères de la maladie en comparaison des stades légers et MCI. Nous voyons deux raisons principales à cela : Tout d'abord, les difficultés méthodologiques pour montrer une atteinte isolée des troubles en raison d'autres symptômes comme l'apraxie, l'agnosie ou l'aphasie (Giannakopoulos *et al.*, 1998; Bayles *et al.*, 2000). En effet, révéler par exemple une atteinte isolée de la reconnaissance visuelle peut être très difficile avec les paradigmes utilisés en neuropsychologie clinique ou expérimentale, à cause des difficultés à se fonder sur des réponses « oui/non », des problèmes perceptifs d'origine neurologique ou encore de la distractibilité des patients en raison de leurs troubles exécutifs (Guarino *et al.*, 2019).

Cependant, il existe une deuxième raison en lien avec la représentation qu'ont les personnes (soignants inclus) de la maladie d'Alzheimer. Comme nous le présentions précédemment, il existe un certain nombre de stéréotypes sur la maladie d'Alzheimer, dont peuvent être également victime les personnels de la recherche et du soin (Adam, Joubert and Missotten, 2013). L'un d'eux est que les malades d'Alzheimer sont dans l'impossibilité totale d'apprendre de nouvelles informations, ce qui semble être vérifié par les études expérimentales (Weintraub, Wicklund and Salmon, 2012). Cependant, les observations de certains soignant.e.s ou chercheur.se.s sur des capacités préservées même à des stades avancés peuvent interroger ces conceptions (Hong and Song, 2009; Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Baird, Umbach and Thompson, 2017). Nous posons donc la question suivante : Est-il possible que, comme pour les enfants présentés par Vargha-Khadem (Vargha-Khadem *et al.*, 1997) ainsi que les autres patients présentant une amnésie hippocampique montrant des capacités préservées d'encodage

(voir chapitre 1), les patients MA puissent mobiliser un système de mémoire parallèle, sans implication de l'hippocampe, mais difficile à détecter avec les paradigmes usuels ?

Pour aller dans le sens de ces hypothèses, nous pouvons relever qu'il existe un certain type de stimuli pour lesquels le consensus sur l'impossibilité d'apprendre n'est pas si clair, et qui montrent même des résultats allant à l'encontre des études utilisant du matériel verbal. C'est le cas pour le matériel artistique (musique, peinture et danse notamment), et en particulier de la musique dont l'utilisation est très fréquente aussi bien dans la recherche que dans la pratique clinique (Rösler *et al.*, 2002; Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Herholz, Herholz and Herholz, 2013; Baird, Umbach and Thompson, 2017).

## Mémoire et musique dans la maladie d'Alzheimer

### *Pourquoi la musique ?*

Différents auteurs proposent que l'art, notamment la musique ait un effet « magique » sur la mémoire (De Divitiis, 2010) ou la santé (Conrad, 2010) en particulier dans la maladie d'Alzheimer (Carson, 2012). La récente sortie du film *Alive Inside*<sup>6</sup>, long-métrage retraçant l'utilisation de lecteurs de musique avec des playlists personnalisées chez des malades d'Alzheimer, a beaucoup contribué à un regain d'intérêt du public, des professionnels de santé et des entreprises pour l'utilisation de la musique avec cette population (Nezerwa *et al.*, 2014; Lee, 2015). En effet, des résultats cinématographiquement impressionnants y sont montrés, et la mise en scène donne l'impression que la musique fait parfois littéralement « revivre » certains patients. Plutôt que ce présupposé ésotérique d'effets magiques attribués à la musique, nous préférons nous demander quelles sont les caractéristiques de la musique qui permettent de montrer des effets mnésiques remarquables chez les malades d'Alzheimer. En ce sens, nous nous proposons de présenter les études sur la mémoire musicale dans la maladie d'Alzheimer aux différents stades, issus en grande partie de travaux de notre équipe (Groussard *et al.*, 2019, voir Annexe 4).

La question des mémoires liées à la musique chez les personnes présentant une MA n'est pas aussi simple qu'une distinction entre une préservation de l'aspect rétrograde et un versant antérograde sévèrement atteint comme ceci est parfois proposé (Cuddy and Duffin, 2005; Baird and Samson, 2009). Nous tenterons ici de rendre compte et de commenter les résultats des principaux travaux sur le sujet, et de mettre en avant les controverses qui en découlent. Nous nous appuierons notamment sur le modèle que notre unité a proposé (MoMI,

---

<sup>6</sup> *Alive Inside*, réalisé par Michael Rossato-Bennett sur une initiative de Dan Cohen, 2014

pour *Model of Musical Identification*, Figure 29), qui reprend l'organisation structurale des modèles de prosopagnosie (Bruce and Young, 1986). Pensé pour rendre compte du processus complet de traitement de la musique, de la perception auditive d'un son à la récupération du titre d'une œuvre, ce modèle peut nous permettre d'envisager différemment les processus mnésiques correspondant aux comportements de reconnaissance notamment.

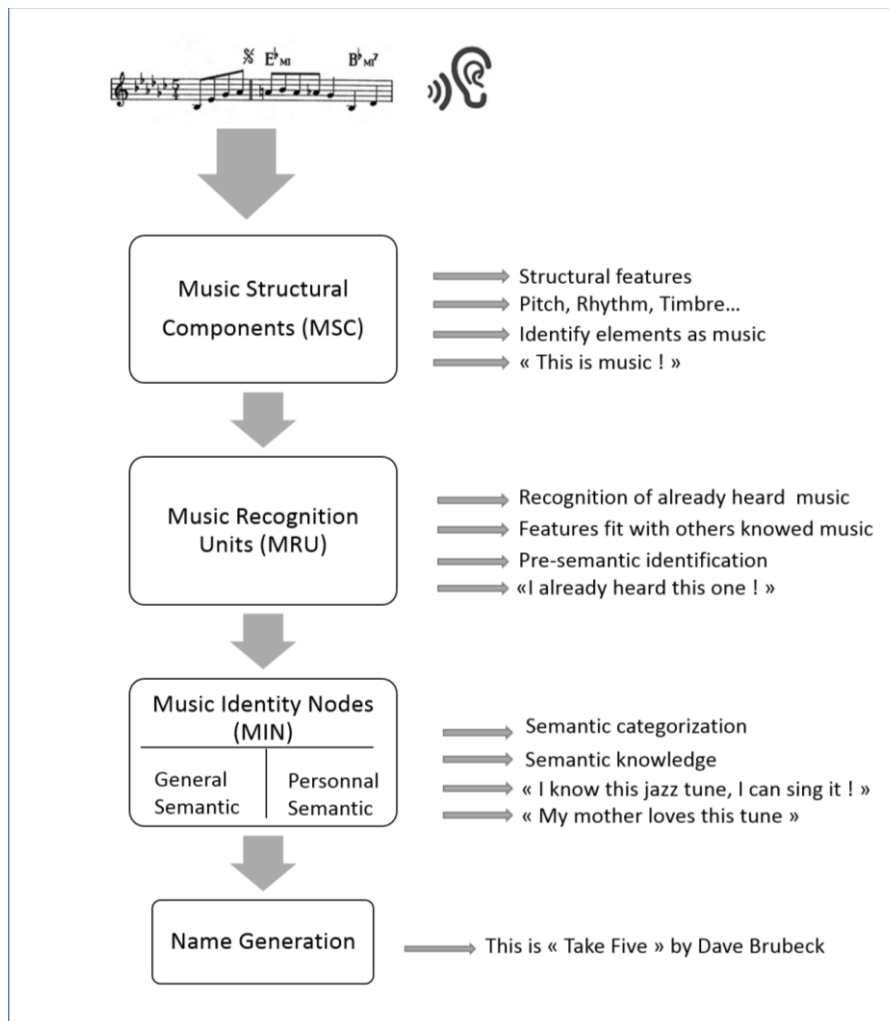


Figure 29: Modèle de traitement d'information musicale (MoMI) allant de la perception à la dénomination inspiré de Bruce et Young, proposé par notre équipe (Groussard et al., 2019)

### *Mémoire épisodique musicale dans la maladie d'Alzheimer*

La méthode la plus fréquemment utilisée pour tester la mémoire épisodique musicale est la présentation de mélodies ou de chansons dans une phase d'apprentissage, puis leur représentation lors d'une phase de test avec ou sans distracteurs pendant laquelle les sujets doivent dire s'ils les ont entendues en phase d'apprentissage. A un stade léger, des auteurs ont pu montrer une préservation très partielle de l'encodage de certains aspects de la mémoire

épisode musicale, mais les preuves sont très rares, et uniquement en utilisant un encodage incident (Moussard *et al.*, 2008). En effet, la plupart des études rapportent une mémoire épisodique musicale très altérée, à partir des stades légers (Halpern and O'Connor, 2000; Quoniam *et al.*, 2003; Ménard and Belleville, 2009; Cuddy *et al.*, 2012; Campanelli *et al.*, 2016), jusqu'aux stades modérés à sévères (Bartlett, Halpern and Dowling, 1995; Moussard *et al.*, 2008; Samson *et al.*, 2012) en comparaison à des sujets sains appariés. Ces résultats ne sont pas surprenants, mais il est difficile de trouver un équivalent aux tests classiques de mémoire épisodique, tant la musique est un stimulus particulier, dans la mesure où il est distribué dans le temps et est plus complexe perceptivement que des images ou des mots.

### ***Effets de simple exposition musicale dans la maladie d'Alzheimer***

Certains phénomènes mnésiques implicites sont connus pour être relativement bien préservés dans la MA (Martins and Lloyd-Jones, 2006; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008). Dans le cadre de la mémoire musicale, c'est bien souvent l'effet de simple exposition (Zajonc, 1980) qui est utilisé pour tester la mémoire implicite. On observe une préservation de l'effet de simple exposition dans la plupart des études portant sur la musique avec des personnes atteintes de MA à des stades légers (Quoniam *et al.*, 2003; Vanstone *et al.*, 2012), bien que la première étude sur le sujet ne rapporte pas d'effet de simple exposition chez des malades d'Alzheimer à des stades légers également (Halpern and O'Connor, 2000), résultats plutôt surprenants pour les auteurs également. A notre connaissance, aucun article publié n'a étudié l'effet de simple exposition musicale à des stades modérés à sévères.

### ***Mémoire procédurale musicale dans la maladie d'Alzheimer***

La mémoire procédurale rétrograde semble ne souffrir des symptômes de la MA qu'à un stade sévère, bien que les résultats soient parfois hétérogènes en fonction du type d'instrument et des particularités des patients. Ainsi, un premier cas de possibilité d'utilisation de la mémoire procédurale pour jouer un morceau précédemment appris a été rapporté dès les années 90 par William Beatty et son équipe à un stade modéré (Beatty *et al.*, 1994) et sévère (Beatty *et al.*, 1988, 1999). Des études de cas ont même mis en évidence une possibilité d'apprentissage de nouveaux morceaux de musique chez des musiciens à un stade sévère (Cowles *et al.*, 2003; Fornazzari *et al.*, 2006).

### ***Mémoire sémantique et familiarité musicale dans la maladie d'Alzheimer***

La récupération d'information sémantiques apprises avant la maladie a été de nombreuses fois montrée comme étant préservée aux stades légers (Hsieh *et al.*, 2011; Johnson

*et al.*, 2011; Cuddy *et al.*, 2012; Kerer *et al.*, 2013; A. Golden *et al.*, 2017), modérés (Bartlett, Halpern and Dowling, 1995; Vanstone *et al.*, 2009; Cuddy *et al.*, 2012; Samson *et al.*, 2012) et même sévères (Polk and Kertesz, 1993; Cuddy and Duffin, 2005; Vanstone *et al.*, 2009; Cuddy *et al.*, 2012). Autrement dit, les items musicaux encodés avant le début des troubles mnésiques liés à la maladie sont toujours connus et reconnus même à des stades très tardifs de la maladie, ce qui peut contraster avec la mémoire sémantique verbale ou conceptuelle déficitaire, comme nous en avons traité précédemment.

Cependant, l'acquisition de nouvelles informations sémantique musicales a longtemps été considérée comme très altérée aux différents stades de la maladie (Moussard *et al.*, 2008; Vanstone and Cuddy, 2009). Souvent étudié en parallèle à l'effet de simple exposition, les études rapportent d'une manière générale la distinction mémoire implicite préservée/mémoire explicite altérée (Deason *et al.*, 2019) comme pour le matériel verbal. Les études portant sur la mémoire épisodique tendent vers la même conclusion : même si la reconnaissance est impossible grâce à la recollection pour des airs joués pendant l'expérimentation, la familiarité ne la permet pas non plus dès les stades légers (Halpern and O'Connor, 2000; Quoniam *et al.*, 2003; Ménard and Belleville, 2009; Cuddy *et al.*, 2012; Campanelli *et al.*, 2016; Deason *et al.*, 2019).

En 2012, des travaux princeps sont publiés sur le thème du pouvoir émotionnel de la musique dans la MA (Samson, Dellacherie and Platel, 2009). L'une des études de cet article rapporte une familiarisation à des chansons chez les malades d'Alzheimer à l'aide de la première version de l'échelle du Sentiment de familiarité (SoF Scale, Table 1). Ici, des chansons, des musiques symphoniques et des courts poèmes inconnus (cibles) ont été présentées à des patients à des stades modérés à sévères, à travers une exposition répétée pendant plusieurs jours (entre une et deux semaines) sans consigne d'encodage. Suite à leur présentation, une séance test était proposée durant laquelle les cibles étaient représentés, mélangés à des items nouveaux (distracteurs). Les patients ont obtenu une meilleure familiarité pour les chansons et musiques cibles que pour les distracteurs, mais pas pour les poèmes. A travers ces résultats, les auteurs font l'hypothèse que l'aspect émotionnel de la musique (Eschrich, Münte and Altenmüller, 2008), additionné à la préservation du traitement des stimuli musicaux dans la MA (Golden *et al.*, 2017) a pu permettre cette familiarité à de nouveaux items, mais attribuent son effet à la mémoire implicite dans la lignée des travaux de Fleischman (Fleischman and Gabrieli, 1998; Fleischman *et al.*, 1998).

Plus récemment, une étude de cas vient conforter l'idée de capacités préservées d'encodage à long terme d'informations musicales dans la maladie d'Alzheimer à un stade Sévère (Baird, Umbach and Thompson, 2017). Dans cette étude, les auteurs sont parvenus à faire apprendre partiellement une chanson à un malade d'Alzheimer à un stade sévère sans formation musicale. Bien qu'il n'ait pas été en mesure de retenir les composantes verbales de la chanson (paroles), il pouvait clairement identifier la musique nouvellement apprise comme connue, et même la fredonner en partie après deux semaines d'exposition régulière. Les auteurs concluent entre autres à la possibilité de leur patient de représenter une singularité. Or, leur méthodologie se révèle originale en plusieurs points, qui n'ont que très peu souvent été adoptés dans des études sur la mémoire musicale dans la MA. D'abord, les conditions d'apprentissage étaient écologiques, en cela que la chanson a été exposée par des soignants de l'unité de vie Alzheimer dans laquelle résidait le patient. Ensuite, le nombre de répétitions a été plus important que dans la quasi-totalité des études de ce type (répétitions>4). Enfin, l'évaluation de l'encodage a été également réalisée dans des conditions écologiques, c'est-à-dire à travers un entretien avec le patient et des aides à l'initiation du rappel (fredonnement des premières notes).

Ces conditions, proches de celles de l'étude de Samson, Dellacherie et Platel (2009) montrent des résultats semblables : une possibilité de reconnaissance partielle de pièces musicales lorsque l'apprentissage est effectué dans des conditions écologiques. Dès lors peut-on imputer à l'émotion, connue pour être un modulateur de la mémoire (Narme *et al.*, 2016; Bubb, Kinnavane and Aggleton, 2017), les résultats de préservation de la familiarité acquise à des œuvres musicales dans la maladie d'Alzheimer ?

### *Aspects émotionnels de la musique*

#### Généralités

Les liens entre émotion et musique ont toujours suscité de la curiosité. J.S. Bach fut le premier à formaliser ces liens en posant les bases de la musique modale, et en établissant deux modes principaux : le mode majeur, celui de la joie, et le mode mineur, celui de la tristesse (Chouard, 2001). La classification de Bach a été confirmée par les travaux de Peretz (1998) qui a montré que le mode avait une influence sur le jugement de la valence émotionnelle d'un morceau (mineur pour la tristesse et l'angoisse, et majeur pour la joie), mais également le tempo (rapide pour la joie et lent pour la tristesse).

Le traitement de la musique fait appel à des régions cérébrales communes avec le traitement des émotions (Juslin 2001), ce qui constitue une des explications du fait que l'on

ressente souvent des émotions lors de la présentation d'un morceau de musique. Le cortex orbitofrontal, l'amygdale et le striatum seraient les principales aires communes impliquées dans ces deux traitements (Omar *et al.*, 2011). Une expérience physiologique accompagne bien souvent le jugement ou sentiment musical (Panksepp, 1995), et elle peut être diminuée voire supprimée par la nalaxone ©, un antagoniste aux opioïdes (Goldstein, 1980). La transmission des opioïdes a été fortement associée avec la sécrétion de dopamine, notamment dans les aires ventrales tegmentales (Kelley et Berridge, 2002), et ensemble, elles sont impliquées dans la médiation des réponses cérébrales à la récompense. Le traitement des émotions négatives liées à la musique semble également lié à l'amygdale, ce qui est attendu. Lors d'une lésion de celle-ci, les patients ont des difficultés à reconnaître la valence d'une musique angoissante sans pour autant que la reconnaissance des musiques joyeuses ne souffre de cette lésion (Gosselin *et al.*, 2005).

Les émotions et les préférences que nous ressentons envers une certaine pièce ou un certain type de musique sont très subjectives et fluctuent énormément entre les individus et les cultures (Chouard, 2011, Rentfrow et Gosling, 2003; Eerola, 2006 ; 2012). Dans sa thèse de doctorat, Yvart (2004) montre que l'importance du contexte social et environnemental dans la perception des émotions véhiculées par la musique est très importante, et que nous sommes dès l'enfance conditionnés à associer une émotion, un type de musique et un contexte. Selon certains auteurs, l'écoute de la musique aurait pour fonction primaire la régulation des émotions et de l'humeur (Sloboda et O'Neill, 2001; Saarikallio et Erkkilä, 2007), mais la raison fondamentale expliquant pourquoi la musique procure du plaisir demeurerait incertaine encore récemment.

Pour tenter de clarifier le lien entre musique et émotion, une modélisation du plaisir musical a été proposée par l'équipe de Zatorre, à travers trois niveaux d'expression. Le premier niveau relève du plaisir provoqué par l'expérience sonore pure, au fait de percevoir un stimulus sonore (Salimpoor and Zatorre, 2013; Zatorre and Salimpoor, 2013). Ce seraient ici les vibrations inhérentes au son, et leur diffusion dans les tissus (ceux de l'oreille bien sûr, mais aussi la peau et les os) qui provoqueraient une expérience plaisante. Nul besoin de traitement perceptif élaboré pour ressentir l'émotion liée à ce niveau de plaisir, tant il est lié à une expérience avant tout physiologique. Le deuxième niveau est celui du plaisir lié au morceau de musique en lui-même. Il correspond à la mise en relation de l'expérience perceptive avec la mémoire, et en particulier les autres représentation perceptives stockées (Zatorre, 2005; Salimpoor *et al.*, 2015). Cette émotion est donc en lien avec le décodage des informations structurelles du stimulus musical, et permet, dans le cas de la reconnaissance, une récupération

des émotions liées à d'autres situations ou le morceau a été entendu. Cependant, l'émotion peut également être exprimée face à un stimulus nouveau, pour lequel ce sont les attentes et les prédictions réalisées et vérifiées sur la structure du morceau qui créent le plaisir émotionnel (Gold *et al.*, 2019). A ce niveau, il n'est pas nécessaire d'avoir une expérience musicale pour ressentir une émotion, mais seulement des capacités de traitement des informations sonore intègres, et une exposition à la musique au cours du développement.

Le troisième niveau cependant est directement lié à l'expertise musicale. Il s'agit de la satisfaction ressentie suite au « décryptage » d'une œuvre, en utilisant des connaissances sur la musique. Il peut, comme le deuxième niveau, être lié à des prédictions correctes quant à la structure du morceau, mais aussi à une surprise quant à sa nouveauté (Salimpoor *et al.*, 2011; Gold *et al.*, 2019), mais aussi en lien avec la spécificité d'une interprétation particulière. Ce niveau comme le précédent sont étroitement lié à l'activation du système dopaminergique, ce qui permet de proposer que le plaisir musical soit lié essentiellement au circuit de la récompense (Menon and Levitin, 2005; Salimpoor *et al.*, 2011; Gold *et al.*, 2013).

La musique dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer

La musique est amplement considérée comme étant l'une des expériences humaines procurant le plus de plaisir (Dubé et LeBel, 2003 ; Mitterschiffthaler *et al.*, 2007). Elle a depuis a depuis longtemps été démontrée comme ayant un effet positif sur l'humeur des patients souffrant de MA (Koger, Chapin, et Brotons, 1999), comme sur les sujets âgés sains (Darrough et Boswell, 1992). Il semble même y avoir chez tous un intérêt important pour cette forme d'art, car comme Gibbons (1982) le montra grâce à un questionnaire sur les conditions de vie des personnes âgées, plus de 80% d'un échantillon de 152 sujets désiraient améliorer leurs compétences en musique.

Chez les personnes âgées, la musique permettrait d'améliorer significativement le bien-être personnel et social. Solé *et al.* (2010) ont découvert que la pratique hebdomadaire de la musique avait sensiblement amélioré la perception de la santé, le bien être psychologique et les relations interpersonnelles chez des sujets de plus de 65 ans.

La participation de personnes âgées à un programme d'activités autour de la musique entre des jeunes enfants et des adultes âgés a montré que l'attitude des personnes âgées envers les enfants devenait plus positive, ainsi que leur sentiment d'utilité et de progrès dans les relations interpersonnelles. De plus cette amélioration était supérieure aux autres activités telles que les jeux de société et histoires lues (Belgrave, 2011). D'autres auteurs ont mis en place une

thérapie par la musique pendant trois mois avec des patients âgés présentant diverses pathologies liées au vieillissement. Ces résultats ont mis à jour une amélioration du contrôle de la douleur, du confort physique, et de la relaxation (Halpern *et al.*, 2001).

Chancellor *et al.* (2013) ont compilé des résultats de plusieurs études montrant que l'art thérapeutique pouvait grandement aider à la prise en charge non médicamenteuse des troubles du comportement, améliorer les symptômes neuropsychiatriques, les relations interpersonnelles et l'estime de soi chez les patients en institution souffrant de maladies neurodégénératives. Certains auteurs, comme Cohen-Mansfield *et al.* (2011) ont cependant obtenu des résultats contradictoires : la musique était l'activité la moins génératrice de plaisir parmi celle proposées dans une résidence spécialisée Alzheimer (*special care unit*), derrière les séances de massage, les activités sociales et les activités « à la carte en fonction de la vie du patient ». Cependant, la méthode de quantification du plaisir utilisée considérait les réponses comportementales « nostalgie » ou « comportements moteurs répétés » comme négatives (alors que la musique peut induire ces types de comportements qui sont cependant vécus comme positifs par les sujets). De même, le nombre de contacts visuels était évalué comme positif, alors qu'ils sont évidemment moins nombreux lors d'écoute musicale que lors d'interactions sociales, en lien notamment avec les comportements typiques tels que fermer les yeux (Lerner *et al.*, 2009).

Ainsi, de très nombreuses méthodes ont été utilisées en recherche pour rendre compte de l'effet de la musique sur l'émotion des personnes présentant une MA, mais la littérature peut également rapporter des effets sur la cognition (Leggieri *et al.*, 2019; Platel and Groussard, 2020). Sans détailler ces dernières, nous pointerons néanmoins que l'effet Mozart (Raucher, Shaw and Ky, 1993), souvent compris à tort comme une augmentation de l'intelligence consécutive à l'écoute de musique, peut en réalité être comprise par un effet « hédonique » (Prul *et al.*, 2001). Ce dernier consiste en l'amélioration temporaire de performances à certaines tâches cognitives en lien avec le plaisir ressenti. Il pourrait être notamment imputable à une augmentation de l'activité du système dopaminergique (Schultz, 2002 ; Chapin *et al.*, 2004). Ainsi, la pratique ou l'écoute de musique étant généralement associées à la notion de plaisir, il peut être envisagé que les bénéfices cognitifs qu'elles procurent sont davantage liés à un effet hédonique qu'à une réelle augmentation des capacités cognitives. Certaines études rapportent que la musique peut fournir une aide à la mémorisation dans la MA (Prickett and Smoore, 1991; Moussard *et al.*, 2014). Par exemple, l'étude de Peck *et al.* (2016) cherche à décrire le rôle potentiel du système dopaminergique, du système nerveux autonome et du réseau par défaut pour expliquer comment la musique peut améliorer la fonction de la mémoire chez les

personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. La recherche suggère que les réponses émotionnelles et physiologiques à la musique sont médiées par des structures limbiques qui communiquent ensuite avec de plus grands réseaux corticaux. Des études empiriques récentes fournissent des preuves préliminaires de la capacité de la musique à moduler la fonction de la mémoire chez les personnes atteintes de la MA. D'autres études suggèrent que les personnes atteintes de MA peuvent apprendre et se souvenir de nouvelles informations sous forme de musique (Cowles *et al.*, 2003; Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Fraile *et al.*, 2019)

La littérature semble alors proposer que la musique puisse améliorer ou faciliter certains aspects de la mémoire épisodique, qui se détériore progressivement chez les personnes atteintes de la MA, y compris la mémoire autobiographique à distance et la mémoire épisodique pour les paroles récemment apprises. Étant donné que la musique peut moduler l'activité cérébrale (Mass-Herrero *et al.*, 2013), les voies et les structures associées à la libération dopaminergique, nous pouvons supposer que la musique peut être utilisée pour stimuler et renforcer les voies dopaminergiques et les structures cérébrales interconnectées qui sont généralement compromises chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Cross *et al.*, 1981). Il s'agit de l'effet hédonique ou de recherche de plaisir (Berridge and Robinson, 1998). De plus, une agitation et une anxiété accrues peuvent nuire aux processus attentionnels. Il est ainsi possible de postuler que la réduction de l'anxiété et de l'agitation peut augmenter l'attention lors de l'encodage, améliorant ainsi les performances de la mémoire.

Les résultats montrant un bénéfice cognitif consécutif à l'écoute musicale sont donc à prendre avec précaution, même si l'effet hédonique peut avoir des vertus intéressantes dans la pratique du soin (Beard, 2012; Goris, Ansel and Schutte, 2016). De plus, l'aspect hédonique permet également un maintien de l'attention (Berridge and Robinson, 1998; Fletcher *et al.*, 2015), ce qui fait de la musique un stimulus particulièrement pertinent pour étudier la mémoire dans le contexte de la maladie d'Alzheimer en évitant les distractions.

### **Mémoire musicale dans la maladie d'Alzheimer : Une relation singulière ?**

Comme nous l'avons détaillé, les capacités de mémoire musicale dans la maladie d'Alzheimer ne sont pas aussi claires que celles pour la mémoire verbale, c'est le cas en particulier pour la mémoire sémantique. Les stimuli musicaux comportent une particularité par rapport aux mots ou stimuli visuels simples, en cela qu'ils sont plus riches perceptivement, et leur charge émotionnelle permet une attention plus soutenue en lien avec l'intérêt qu'ils procurent. De très rares études font état d'une forme de trace mnésique révélée par l'augmentation de la familiarité envers des œuvres nouvellement exposées. Cependant, les seuls rapports de ces apprentissages ont été observés à travers des situations particulières, qui sont assez semblables à celles par lesquelles des patients amnésiques hippocampiques parviennent à encoder de nouvelles informations sémantiques : Une répétition des présentations, sans consigne d'encodage dans un cadre écologique (c'est-à-dire proche des situations d'apprentissage incident dans la vie de tous les jours). Dès lors, il est possible de se demander dans quelle mesure les stimuli musicaux peuvent bénéficier d'une forme d'apprentissage même aux stades modérés à sévères de la MA.

## Objectifs des travaux de thèse

A travers cette revue ciblée de la littérature portant sur la mémoire, notamment musicale, et l'amnésie, en particulier la maladie d'Alzheimer, nous avons tenté de mettre à jour un certain nombre de zones d'ombre. Tout d'abord, le statut des apprentissages avec des dommages importants à l'hippocampe et à d'autres structures du lobe temporal médian n'est pas encore totalement arbitré, comme développé dans le chapitre 1. Si l'implication essentielle de l'hippocampe dans le bon fonctionnement de la mémoire épisodique, en particulier verbale, est difficile à remettre en cause, il ne semble pas être essentiel à toute forme d'apprentissage comme les études sur les amnésiques hippocampiques le suggèrent. La familiarité visuelle, en revanche, est très largement étudiée pour rendre compte des apprentissages dans les cas de dommages au lobe temporal médian (Chapitre 1 et 2). Elle semble être principalement liée au cortex périrhinal, et peut être utilisée pour reconnaître des objets après leur présentation même en cas de dommages importants à l'hippocampe ou au cortex parahippocampique. La familiarité à des stimuli auditifs, notamment musicaux, ne semble pas s'appuyer sur les mêmes structures comme nous l'avons présenté au Chapitre 2.

De façon surprenante, les études sur les amnésies hippocampique acquises ou congénitales rendent compte de possibilités d'apprentissage visuel ou verbal qui ne sont pas retrouvées dans la maladie d'Alzheimer (Chapitre 1 et 3). Cela semble cohérent avec le pattern de lésions de cette maladie, en cela que l'hippocampe et le cortex périrhinal sont parmi les structures les plus précocement atteintes au cours de la maladie. Pourtant, de très rares observations d'apprentissages partiels, fondés sur la familiarité à des stimuli musicaux, suggèrent une possibilité d'encodage d'informations même à un stade sévère (Chapitre 3). Néanmoins jusqu'à présent, aucune tâche de laboratoire n'a permis de les révéler, et le consensus s'est donc renforcé depuis plus de 30 ans en faveur d'une impossibilité totale de reconnaissance d'informations acquises après le début de la maladie à partir des stades modérés, que ce soit par la recollection ou la familiarité (Ally, Gold and Budson, 2009; Meunier and Barbeau, 2013; Simon and Bastin, 2014).

Par conséquent, une image récurrente de la maladie d'Alzheimer qui empêcherait toute formation de nouvelles connaissances a été véhiculée aussi bien dans le monde de la recherche, du soin que dans le grand public (Ngatcha-Ribert, 2004; Carpentier *et al.*, 2008; Folle, Shimizu and Naves, 2016). Il est difficile alors de comprendre les constats qui sont faits régulièrement par les familles ou les soignants rapportant des adaptations à des environnements nouveaux, et

même à des objets qui deviennent petit à petit familiers, même si les informations contextuelles les concernant sont souvent erronées (ces phénomènes sont alors considérés comme des confabulations).

Dans ce travail de thèse, nous tenterons de répondre à deux questions principales :

***-Les malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère sont-ils capables d'encoder de nouvelles informations à long terme ?***

***-Les dommages cérébraux liés à la maladie d'Alzheimer permettent-ils de préciser la nature de ces apprentissages ?***

Pour répondre à ces questions, nous avons étudié l'apprentissage chez les malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère pour des stimuli artistiques verbaux (courts poèmes et textes de chansons, étude 1 et 3), visuels (peintures, étude 1, 2 et 4) et auditifs (musiques et chansons, études 1, 3 et 4). Ces apprentissages ont été évalués au moyen de la reconnaissance de stimuli présentés lors de séances ayant la même structure qu'un atelier thérapeutique, c'est-à-dire en binôme avec l'expérimentateur, en s'adaptant au rythme et à l'humeur des participants. Une partie des études se fonde sur des données neuropsychologiques (Etudes 1, 2 et 3), tandis que la dernière y associe des données d'imagerie cérébrale pour confirmer l'étendue des lésions en particulier au lobe temporal médian (Etude 4). Ces études ont en commun une méthodologie assez éloignée des paradigmes de laboratoire classiques pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les patients recrutés ont suivi le protocole de recherche à leur domicile, qui était une unité de vie Alzheimer au sein d'un EHPAD. Ensuite, les séances d'apprentissages ont été répétées entre une semaine et dix jours, à raison d'une séance par jour. Aucune consigne n'était donnée pendant l'exposition des items, pour favoriser un apprentissage incident. Enfin, la familiarité aux items a été évaluée non pas uniquement avec des réponses « oui/non », mais à l'aide d'un outil spécialement créé pour rendre compte des modifications comportementales marquant l'apprentissage dans la maladie d'Alzheimer, l'échelle du Sentiment de Familiarité.

# Partie expérimentale

## Contexte des études

Les travaux présentés ci-après trouvent leur origine dans une rencontre entre des observations cliniques et leur mise à l'épreuve par des paradigmes expérimentaux, et illustrent élégamment ce dialogue nécessaire entre la clinique et la recherche en neuropsychologie prôné par les précurseurs de cette discipline en France (Villeneuve and Coppalle, 2018).

Sous l'impulsion d'Odile Letortu, médecin gériatre et coordinatrice à l'EHPAD des Pervenches à Biéville-Beuville, des ateliers de chants nouveaux, totalement inconnus des patients, ont été proposés avec l'aide de Sophie Quernet et Caroline Mauger, psychologues. De façon surprenante, ces participants, alors atteints de maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère, se sont avérés capables d'apprentissage : après plusieurs séances, la présentation du texte suscitait la production de la mélodie que certains déclaraient connaître depuis toujours (témoin d'une amnésie de la source)<sup>7</sup>. Ces nouveaux chants sont alors devenus familiers pour ces patients qui ont également montré le maintien à long terme de cet apprentissage plusieurs mois sans représentation de la chanson.

D'abord sceptiques, les chercheurs ont finalement pu constater que malgré une amnésie antérograde très massive, certains résidents pouvaient fredonner une chanson d'Indochine ou de Stanislas, ou encore une berceuse composée par le fils d'une résidente quelques mois auparavant. Ces observations ont conduit à un partenariat entre l'EHPAD des Pervenches et notre unité de recherche, afin de mettre en place des études visant à mieux comprendre ces phénomènes intrigants.

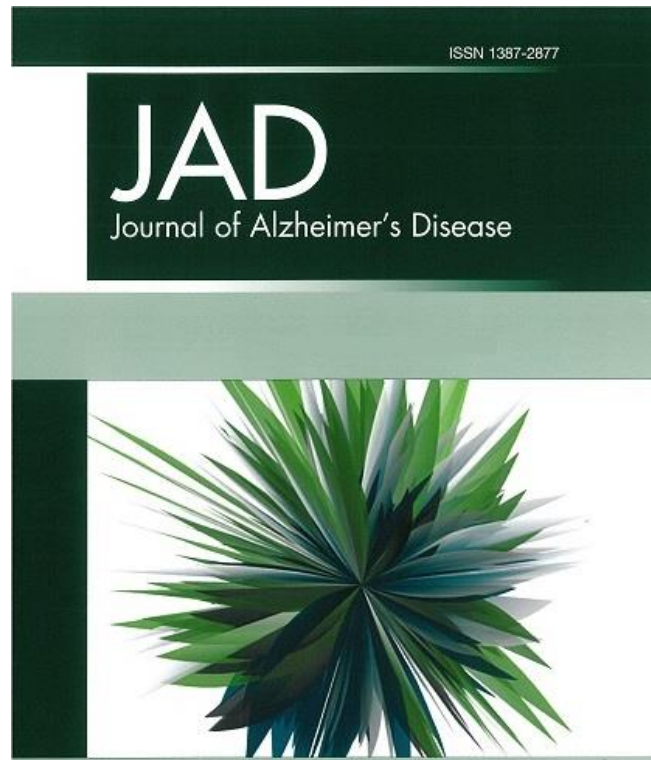
L'objectif des travaux présentés dans cette partie est de mettre en lumière une certaine forme d'apprentissage fondée sur la familiarité d'items artistiques chez des personnes avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère. La réussite de l'apprentissage en fonction des paramètres des situations d'encodage nous permettra par la suite de discuter de la nature des capacités préservées de mémoire chez cette population, ainsi que de ses possibles applications au domaine du soin en institution. Les études 1, 2 et 3 sont purement comportementales, avec un diagnostic issu des critères NINCS-ADRDA, confirmés par le bilan neuropsychologique et l'observation des résidents sur leur lieu de vie. L'étude 4 croise le diagnostic psychométrique avec des données d'imagerie anatomique, afin de confirmer les lésions au LTM connues pour rendre impossible les apprentissages nouveaux en mémoire déclarative. Toutes ces études utilisent un paradigme commun qui est au cœur de notre méthodologie. D'abord, les séances

---

<sup>7</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=z8vPk-DbADo>

d'exposition au matériel ne donnent lieu à aucune consigne d'encodage explicite, les participants sont simplement encouragés à commenter les œuvres, ce qui conduit à un encodage non-analytique connue pour faire intervenir des mécanismes mnésiques différents de ceux impliqués dans les paradigmes classiques de laboratoire (Willems and Linden, 2009; Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010; Besson *et al.*, 2015). De plus, nous utilisons une cotation des réponses fondée sur une échelle pensée pour les personnes avec des troubles cognitifs importants : l'échelle du sentiment de familiarité (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Coppalle *et al.*, 2019, 2020). Comme présenté en introduction, cette échelle permet notamment de prendre en compte des marqueurs comportementaux correspondant au degré d'intérêt pour les items et de leur niveau de familiarité, en sus des réponses verbales de type oui/non concernant la reconnaissance des items, réponses verbales qui ne suffisent généralement pas à rendre compte de l'évolution comportementale face à la répétition des items. Enfin, l'implication des personnels de l'EHPAD (médecins, psychologues, aides soignant.e.s, infirmier.e.s, etc.) dans la préparation de l'étude et dans le monitoring quotidien de l'état de santé physique et psychologique des résidents a permis de faire en sorte que les séances se déroulent le mieux possible, avec peu de désistements en cours de séances ou de protocole.

## Etudes 1 et 2: New Long-Term Encoding in Severely Amnesic Alzheimer's Disease Patients Revealed Through Repeated Exposure to Artistic Items



### *Objectifs, principaux résultats et contribution au champ d'étude*

Les deux études publiées dans le Journal of Alzheimer's disease reflètent les premiers protocoles expérimentaux de notre unité pour rendre compte des capacités préservées d'apprentissage des malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère face à des stimuli artistiques. La première étude visait à comparer la familiarité acquise à des items auditifs (musiques), visuels (peintures) et visuo-verbaux (poèmes). Nous avons émis l'hypothèse, en lien avec les observations cliniques, que seuls les items musicaux seraient appris, et non les items picturaux et verbaux. A notre surprise, tous les items ont pu bénéficier d'une certaine forme de familiarisation, mais surtout les peintures et les musiques pour lesquels les résultats étaient équivalents. La seconde étude cherchait alors à déterminer si la familiarité aux peintures, que nous ne nous attendions pas à observer au regard de la littérature (Budson *et al.*, 2003; Barbeau *et al.*, 2004; Pascalis *et al.*, 2004), était en lien avec une image globale (sous-tendue par une reconnaissance de caractéristiques visuelles vagues, telle qu'elle aurait pu être supportée par la mémoire implicite), ou si les peintures étaient bien encodées avec toutes leurs subtilités structurelles (ce qui tendrait vers l'hypothèse d'un encodage en mémoire explicite).

Notre hypothèse était ici que les peintures pourraient être reconnues même présentées avec des distracteurs très proches à la séance test. Les résultats de cette deuxième étude ont permis de montrer une familiarité dirigée quasi-exclusivement envers les items présentés lors de la phase d'apprentissage lors d'un choix forcé avec des distracteurs plus ou moins différents perceptivement des cibles.

A l'heure de la rédaction de cet article, nous n'avions pas connaissance des travaux de Karlsson *et al.* (2003). Ces auteurs ont montré une préservation de la familiarité pour 4 sujets présentant une maladie d'Alzheimer à des stades modérés à sévère avec des sets de 100, 400 et 1000 images. Ces résultats impressionnants n'ont pas été répliqués par la suite, cependant, il existe un certain nombre de différences avec notre étude. Tout d'abord, la phase de reconnaissance était quelques minutes après la phase d'encodage, ce qui pourrait mobiliser une mémoire à plus court terme que celle que nous observons, ou même des phénomènes de priming. Ensuite, le paradigme de reconnaissance impliquait un choix forcé face à une cible étudiée et un distracteur non étudié perceptivement différent de la cible. Ces conditions contrastent avec les conditions de notre première étude (reconnaissance item par item avec distracteurs), et même notre deuxième étude (choix forcé parmi trois distracteurs plus ou moins perceptivement proches et la cible). Enfin, le peu de détails sur la méthodologie ne nous permet pas de statuer sur la consigne lors des présentations d'items, ni sur les conditions de récupération lors de la phase de test. Cependant, une étude de cas plus récente (Baird, Umbach and Thompson, 2017) est venue appuyer nos résultats. Comme nous l'avons décrit précédemment, les auteurs ont pu partiellement apprendre une nouvelle chanson à un malade d'Alzheimer à un stade sévère, avec un paradigme par séances répétées proche du nôtre. Cependant, les auteurs ne statuent pas sur les raisons qui ont pu conduire à cette performance de mémoire, si ce n'est la possibilité que leur patient présente une forme atypique de MA. Il est en revanche possible que les résultats de cette étude de cas puissent être interprétés à la lumière de ceux que nous avons proposé dans nos études de groupes, et que les auteurs aient pu également observer un apprentissage par augmentation progressive du sentiment de familiarité.

Par ailleurs, les résultats présentés ont été également valorisés lors d'une présentation de poster à la journée d'hiver de la société de neuropsychologie de langue française de 2018 (Annexe 6) et une présentation orale lors du congrès national USPALZ (Unités de soins, d'évaluation et de prise en charge de la maladie d'Alzheimer)

# New Long-Term Encoding in Severely Amnesic Alzheimer's Disease Patients Revealed Through Repeated Exposure to Artistic Items

Renaud Coppalle<sup>a</sup>, Caroline Mauger<sup>a</sup>, Sophie Quernet<sup>b</sup>, Axel Dewald<sup>b</sup>, Odile Letortu<sup>b</sup>,  
Béatrice Desgranges<sup>a</sup>, Mathilde Groussard<sup>a,1,\*</sup> and Hervé Platel<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>*Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France*

<sup>b</sup>*Les Pervenches, Groupe Hom'Age, Biéville-Beuville, France*

Accepted 29 May 2020

## Abstract.

**Background:** Encoding of new information is considered to be impossible in people with Alzheimer's disease (PWAD) at a moderate to severe stage. However, a few case studies reported new learning under special circumstances, especially with music.

**Objective:** This article aims at clarifying PWAD's learning capacities toward unknown material under more ecological settings, which is repeated exposure without encoding instruction.

**Methods:** Twenty-three PWAD (Age:  $m = 84.6(5.2)$ ,  $5 \leq \text{MMSE} \leq 19$ ) underwent presentations of unknown artistic pieces (targets) through 8 daily individual sessions. These sessions were followed by a test session, during which their knowledge of the targets was assessed through a verbal and behavioral scale (the sense of familiarity scale) against a series of unknown items (distractors).

**Results:** Through this design, we were able to objectify encoding of three types of targets (verses, paintings, and music) against distractors the day after exposure sessions, and 2 months after the last presentation (study 1). Music and paintings were eventually well-encoded by most participants, whereas poems encoding was poorer. When compared to distractors, target items were significantly better recognized. We then compared the recognition of target paintings against two types of painting distractors, either perceptually or semantically related (study 2). The targets were better recognized than all three painting distractors, even when they were very close to the targets.

**Conclusion:** Despite massive anterograde amnesia, our results clearly showed that recognition-based learning without conscious memory of the encoding context is preserved in PWAD at a severe stage, revealed through an increasing sense of familiarity following repeated exposure. These findings could open new perspective both for researchers and clinicians and improve the way we understand and care for PWAD living in healthcare facilities.

Keywords: Alzheimer's disease, familiarity, learning, music, recognition-based memory

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is mainly considered as a pathology of encoding declarative memory [1] even if other cognitive function deficits exist. Works

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Mathilde Groussard, 2, rue de Rochambelles, 14000 Caen, France. E-mail: mathilde.groussard@unicaen.fr.

in neuropsychology, neurology, and clinical neuroscience have painted a portrait of AD from what is impaired in the disease, with a straight conclusion: People with Alzheimer's disease (PWAD) at a moderate stage cannot learn new long-term declarative information. This is due notably to extensive damage to the hippocampus, implicating both encoding and retrieval deficits [2–4]. Aside from these reports, some studies have investigated implicit memory integrity in the same population. Implicit memory differs from explicit memory in that it does not require effort to remember once it is encoded [5]. For example, implicit memory can be expressed by an alteration of behaviors towards an item resulting from mere prior presentation and not involving conscious learning. Thus, two main paradigms emerged in neuropsychology: priming (or direct priming) and mere exposure effect. Direct priming refers to the “facilitation in the processing of a stimulus as a function of a recent encounter with the same stimulus” [5], whereas mere exposure effect describes the fact that subjects repeatedly exposed to a stimulus develop an increasingly greater preference for it [6].

A classic dissociation has been reported between impaired declarative memory and mostly preserved implicit memory for PWAD from the mild stage. Typically, in studies with PWAD, implicit memory is assessed through either direct priming or mere exposure effect, whereas declarative memory is assessed through familiarity-based or recollection-based recognition. In a paradigm asking subjects to estimate the age of briefly flashed faces, Willems et al. [7] studied the mere exposure effect by presenting pairs of faces (old and new) and asking participants to select the face they liked, and then assessed the explicit recognition with a forced-choice task. They found that the mere exposure effect was still normal, whereas recognition was impaired. These findings were confirmed more recently by Deason et al. [8] using newly-exposed music pieces. In this study, familiarity, recognition, and preference were measured for novel songs through three presentations of the items. Mere exposure effect was assessed through preference ratings, familiarity by a confidence Likert scale (going from 1 = certain the item is new to 6 = certain the item is old), and recognition by a familiarity score reflecting “oldness” of the song (regardless of the level of confidence) matching the fact that it was indeed presented before. Mere exposure effect was expressed similarly in healthy controls (HC) and PWAD for songs and melodies, but weaker for spoken lyrics in the PWAD group

(this could be due to language impairments according to the authors). By contrast, PWAD performed significantly lower than HC regarding familiarity for melodies and songs, but similarly regarding familiarity for lyrics (although scores were low for both groups). Finally, recognition accuracy was lower for PWAD than HC, and higher for the spoken condition in PWAD compared with the song and instrumental conditions. Another study had also established that PWAD at a mild stage showed preserved conceptual priming in a task in which participants had to make a semantic decision as to whether a degraded picture of an object encountered previously belonged to the category of living or non-living things compared to a recognition memory task. Here, the AD group showed a dissociation between impaired performance on the recognition task and preserved priming for semantic decisions to degraded pictures [9].

Some authors have argued that preservation of implicit mechanisms may rely on a specific memory system [10, 11] which is different from the ones recruited in recognition-based memory [12, 13]. This conception validates the dissociation that explains the gap between performance in implicit and explicit memory in PWAD as tested in previous studies noted above. However, across studies on implicit memory in PWAD, the distinction between severe impairment of explicit learning and relative preservation of implicit learning was shown using only a limited number of presentations (max = 3). Hence, repeated mere exposure could rely on semantic encoding without systematically requiring the hippocampus [12, 14–16].

In everyday life, music is a relevant example of a medium that naturally relies on repeated exposure for learning. Moreover, PWAD are able, even at severe stages of the disease, to understand the emotional connotations of musical material and to react while listening [17]. They maintain a good musical appreciation at perceptual and emotional levels [18], while their other cognitive abilities (especially verbal) are largely deteriorated. Yet, aside from the psychosocial, well-being, and behavioral benefits [19, 20], these studies also have shown that many aspects of retrograde memory for music in PWAD are well-preserved (semantic memory for old songs, and musical or vocal performance of previously learned pieces for musicians) [21, 22]. In addition, a few authors used repeated exposure (6 presentations or more) to songs with PWAD and demonstrated evidence of possible explicit learning, such as the case study of a PWAD at a severe stage without musical training

learning a new song [15], and a group of patients at a mild to moderate stage learning made-up songs mixing autobiographical memories and familiar melodies [23]. Furthermore, a few group studies have given arguments for the possibility of encoding of recently-presented musical items [22, 24].

Considering these elements, our goal was to study preserved learning abilities in PWAD to better understand the impact of the nature of material, and the modalities of encoding and retrieval. To objectify and characterize learning of new information in amnesic moderate to severe AD, we designed two controlled group studies. These were inspired by observations of partially preserved learning for new songs reported by clinicians (doctors and psychologists) working in special care units (SCU) during singing workshops (see Supplementary Material, video “Group learning of a new song”). Although diagnosed with AD at a moderate or severe stage, patients were humming or mumbling songs that they had only been recently exposed to, long after the onset of the disease [25]. Regarding both results from published studies, and reports from field workers, we hypothesized that learning of new information using artistic items in PWAD at a moderate to severe stage is still possible under the right settings. Comparisons between different art forms (music, paintings, and poems, the latter being labelled “verses” throughout the article) and retrieval settings (single-item versus forced choice recognition) were conducted to test this hypothesis.

## METHODS

### *Participants*

For the two studies, participants were recruited through the SCU of retirement homes. They all had a diagnosis of probable Alzheimer’s disease at a moderate or severe stage [26] prior to the study, according to the NINCDS-ADRDA criteria from a specialist (neurologist or geriatrician) accompanied by a neuropsychologist’s cognitive and clinical assessment [27, 28]. Inclusion criteria consisted of 1) a major anterograde amnesic syndrome and 2) an MMSE score below 20, to match the criteria for moderate to severe AD [28]. Participants did not present visual or auditory impairment that would hamper/hinder their perception of the stimuli. We also made sure that participants did not experience any major traumatic brain injury or psychiatric condition in the past (Table 1). Finally, each patient participated in only one of the studies.

Table 1  
Main characteristics of the participants in the two studies

	Study 1	Study 2
Population	N = 13	N = 10
Mean age (sd)	84.85 (4.96)	84.20 (6.04)
Age range	72–93	74–92
Mean MMSE (sd)	12.15 (2.51)	11.9 (4.2)
MMSE range	9–17	5–19

Consent was provided from the residents’ family, regarding the participation to the activities for research purposes and the video capture of the sessions. Moreover, assent was asked from every participant before the beginning of each session, regarding what would be going on (“Would you agree to look at and/or listen to art pieces with me for a little while?”). Because the activities were part of daily routine, and psychologists or psychologists in training proposed the activities, there was no need for the approval from an ethical committee at the time of the study. Moreover, the study protocol respected the Declaration of Helsinki and consent was asked before the beginning of the study from the family and participant and was systematically asked again before each session.

### *Material*

#### *Assessment of the sense of familiarity*

When studying PWAD, especially at a moderate to severe stage, classical “laboratory” paradigms are limited especially because verbal “yes/no” answers are not always sufficient to account for learning. Indeed, PWAD at a moderate to severe stage can show either great hesitation or language impairment, which result in difficulties accounting for answers based solely on language. Behavioral cues also need to be taken into account to measure the behavioral changes that reflect learning (especially modification of the feeling of familiarity or recognition).

Therefore, the answers of the participants were collected and coded using the Sense of Familiarity (SoF) Scale (Table 2), created by our team [22, 24, 29] for the purpose of studying memory with people suffering memory losses (for examples of its use, please refer to supplementary video data). The assessment of the scale consists in questioning the person regarding the familiarity he/she has towards each item. The verbal answers and behavioral reactions are then scored on the scale from 1 to 6. Scores 1 and 2 represented an absence of any form of conscious recognition, with (2) or without (1) marks of interest. Higher scores

Table 2

Sense of Familiarity (SoF) Scale used to assess learning in individuals with AD (MP, Memory process; BR, Behavioral response). Y, yes; N, no

Score	MP	BR	Example of verbal answer
1	None	Neither recognition nor interest	Never heard it before in my life . . .
2	Implicit memory, mere exposure effect	No recognition, signs of interest	I don't know this one, but it's pretty . . . Did you paint it?
3	Weak familiarity	Emergence of the SoF, Uncertainty	I feel like I have heard that before, but I am not quite sure . . . Yes, perhaps it rings a bell!
4	Familiarity	Recognition, "yes", no context or wrong context	Oh, yes, sure, I like this one but where did that come from? *Humming* Maybe my parents used to listen to it, or maybe I heard it with my friend Elisa at the village dance?
5	Weak recollection	Recognition with imprecise context	Yeah, sure, I've seen it not that long ago . . . It was with you wasn't it?
6	Recollection	Recognition with rich context	Yes, we listened to it together, last week, along with some other tunes and paintings. Then you asked me the same question.

correspond to emergence of the sense of familiarity (3) and clear recognition (4). Responses 5 and 6 indicated retrieval of additional contextual information. Hence for these studies, we chose to use the score "4 or above" as the threshold to signify familiarity-based recognition. Even though few answers a "5" were reported, they merely showed some contextual elements, which were not the main interest of the study.

### Items

The items used to assess SoF were either created for the experiment or chosen from unknown verses, songs, music, or paintings (please refer to each study for further information). They were divided into two groups: 1) Target items refer to unfamiliar items that were used during the presentation sessions and 2) Distractors (unfamiliar as well) were only used in the test sessions, mixed with target items. Previously, every item was pretested with a control population of age-paired healthy subjects (MMSE > 27) to ensure their unfamiliar nature. Furthermore, the score at the SoF Scale at the first session also served as a control (Scores of 1 or 2 attesting for no previous knowledge of the item).

### Procedure

PWAD's preserved incidental learning may be preferentially triggered due to their episodic impairments as an adaptation mechanism [11, 30]. Using more than 3 repetitions for new items seems to be necessary to elucidate explicit encoding abilities [24, 25]. The insufficient number of repetitions in most studies may explain the discrepancy between literature

reports of experimental studies concluding the impossibility of explicit long-term learning, and healthcare professionals' reports on the familiarization to faces, places, and even some specific items. Thus, material was exposed across 8 individual exposure sessions. These sessions took place with a neuropsychologist and were set in a quiet room. One exposure session with a participant consisted of the presentation and familiarity rating of all the target items in the experiment (6 to 36 items, please refer to each study for additional information).

The material and item presentation order was pseudo-randomized between patients and sessions (including the test session) to avoid serial position effect. Participants were merely encouraged to comment on the items to ensure focus on the piece (most of the time, spontaneous comment emerged from the presentation). However, no explicit memorization instruction was given. After the presentation of an item, the familiarity toward it was coded with the SoF Scale either immediately, or later via a video recording of the session (see the Supplementary Material for video examples) in case of doubt regarding the score (in that situation, another psychologist provided an additional rating). At the end of the 8 exposure sessions, subjects completed a test session, during which the learning of target items was compared with distractors. Each experiment consisted of 8 exposure sessions over 2 weeks, and a test session the day after the last exposure session (cf. Fig. 1)

### Statistical analyses

For the two studies, we conducted non-parametric analyses, as part of our data violated the normality



Fig. 1. Organization of the sessions through the 2 weeks of the studies.

assumption necessary to conduct parametric analyses. For all analyses, we considered significant comparisons with a  $p$ -value  $\alpha < 0.05$ , and we assessed the effect size using rank bivariate correlation ( $r$ ), considering strong effect (0.5), medium effect (0.3), and small effect (0.1) [31]. The patients' scores analyzed were the median of their SoF Scale score for a category of items during a session (exposure or test).

### STUDY 1: IS LONG-TERM LEARNING FOR VERBAL, VISUAL, AND AUDIO MATERIAL POSSIBLE IN MODERATE TO SEVERE AD?

#### *Participants*

For this study, we recruited participants according to the criteria presented earlier. Group characteristics are presented in Table 3.

Besides MMSE [32], we used two French test batteries: the BEC96 [33], which consists in orientation, memory, visuo-construction and executive functioning assessment, and the denomination subtest of the Lexis battery [34] measuring denomination ability. For the BEC96, the norms on a French population are as follows: between 30 and 60 in consistent with moderate AD, and below 30 for severe AD (these scores have been matched with MMSE scores [33]). A Lexis score above 42 is considered normal.

#### *Material*

##### *Items for the familiarization*

The modification of the SoF Scale was assessed with three types of items: audio (music), visual (paintings), and verbal (verses)<sup>1</sup>. All items have been chosen from a corpus of existing open source songs, paintings, and verses that did not hit notoriety.

Music recordings were chosen from a “classical music” repertory of existing pieces, exclusively

instrumental, and each extract lasted about 30 seconds. Half of the excerpts were labeled “joyful”, and the other half “sad” by an age-matched control population. The items were presented through speakers connected to a portable computer (for samples of the music used, please refer to the Supplementary Material).

Paintings were classified into four themes: portraits, animals, landscapes, and still-life. Half of the paintings represented living objects (portraits and animals); whereas the other half featured non-living objects (landscapes and still-lives). They were presented on A4 plasticized paper sheets to allow manipulation (for samples of the paintings used, please refer to the Supplementary Material).

Verses were chosen to be easily understandable by the participants (simple and about 4 verses long). Half of them had an abstract theme (love, friendship, etc.), and half of them had a concrete theme (dogs, flowers, etc.). They were all spoken by three different male voices, so that for each patient, one of two different voices was used during the learning sessions, and another voice was used for the testing session. Verses were presented through speakers connected to a portable computer (for samples of the poems used, please refer to the Supplementary Material).

Each item type had a set of 12 items, for a total of 36 items. Within each set, 8 items were used for the exposure sessions (targets), and 4 items for only the test session (distractors), in a pseudo-randomized setting.

No difference in scores was found between the two musical emotions, the two painting characteristics, and the two verse themes.

#### *Procedure*

The specificity of this first study is that a long-term test session was conducted two months after the test session without re-exposure to assess the persistence of learning. This long-term test session had the exact same design as the test session, with the same target and distractors.

<sup>1</sup> The complete designation of the material should be “non-verbal audio” for music, “non-verbal visual” for paintings, and “verbal audio” for verses. For purposes of simplicity, we will refer to them as “audio”, “visual”, and “verbal” throughout the article.

Table 3  
Population of Study 1

N Subjects (Men/Women)	Age mean±sd [range]	MMSE mean±sd [range]	Bec96 (/96) mean±sd [range]	Lexis (/54) mean±sd [range]
13 (2/11)	84.85 ± 4.96 [72–93]	12.15 ± 2.51 [8–17]	38 ± 13.79 [13–65]	25.31 ± 11.27 [10–44]

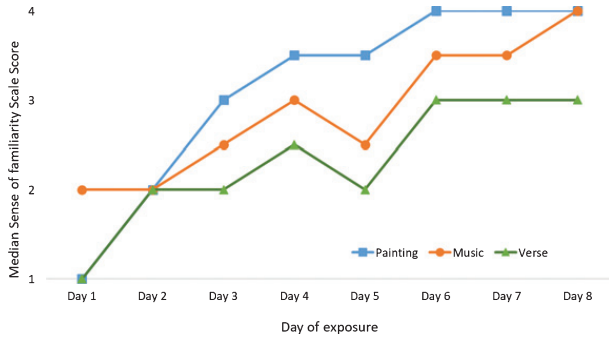


Fig. 2. Evolution of the median SoF scores of the 13 PWAD during the exposure sessions for study 1.

Results

Exposure sessions

A group median score strictly above 3, which reflects that more than half of the participants reached the SoF (Score 3), was reached on day 4 for paintings, day 6 for music and was never reached for verses (Fig. 2). We can observe a drop in scores at day 5, which can be associated with the fact that session 4 and session 5 were separated by a three day weekend, while the other sessions were consecutive.

Test session

For the test session, we compared the SoF score between distractors and targets for each condition (Fig. 3). Paired comparisons with the Wilcoxon (Wx) test reported a difference in the SoF score between target and distractors for the three contrasts: Target (*Mdn* = 4) and distractor (*Mdn* = 1.5) paintings ( $z = 2.934; p = 0.006; r = 0.57$ ); Target (*Mdn* = 3) and distractor (*Mdn* = 2) music ( $z = 2.756; p = 0.003; r = 0.54$ ); Target (*Mdn* = 3) and distractor (*Mdn* = 1.5) verses ( $z = 2, p = 0.045, r = 0.39$ ).

We also compared SoF scores for the different target items. The Wx test revealed a significantly higher SoF score ( $z = 2.51, p = 0.012, r = 0.49$ ) only for paintings (*Mdn* = 4) compared to verses (*Mdn* = 3).

Long term test session (2 months)

Only 8 participants from the 13 took part in the long-term test session, after 2 months without re-exposure to items (Table 4), as 5 participants had either developed acute disease, relocated, or deceased.

After 2 months, the results from the long-term test session showed a significant superiority of target (*Mdn* = 3) compared to distractor (*Mdn* = 2) paintings, ( $z = 2.52, p = 0.01, r = 0.56$ ), and target

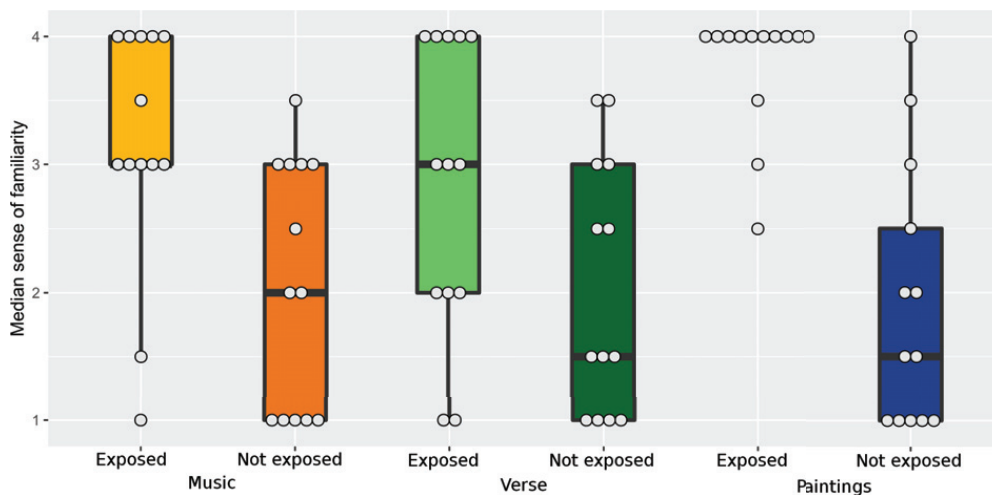


Fig. 3. Median, quartiles, max, and mix scores of the 13 PWAD obtained at the test session of study 1 (each white circle represents one patient’s score).

Table 4  
Population of long-term test session of study 1

N Subjects (Men/Women)	Age mean±sd [range]	MMSE mean±sd [range]	Bec96 (/96) mean±sd [range]	Lexis (/54) mean±sd [range]
8 (8/0)	83.44 (4,9) [72–88]	12.67 (2.74) [8–17]	40.22 (16.21) [13–65]	27.33 (12.43) [19–44]

( $Mdn=4$ ) compared to distractor ( $Mdn=3$ ) music ( $z=2.2$ ,  $p=0.03$ ,  $r=0.49$ ), but no statistical difference between target and distractors verses.

Results from this session showed a higher SoF score ( $z=2.2$ ,  $p=0.03$ ,  $r=0.49$ ) for target music ( $Mdn=4$ ) when compared to verses ( $Mdn=2.5$ ), and for target paintings ( $Mdn=3$ ) compared to target verses ( $Mdn=2.5$ ) ( $z=2.5$ ,  $p=0.052$ ,  $r=0.43$ ).

Moreover, a comparison between scores for paired target items from the test session and the long-term test session did not reveal any significant differences, which fails to show a modification of the SoF scores after two months without re-exposure.

#### Discussion for study 1

Besides massive episodic memory deficits, our results indicate that learning is still possible, and resilient in AD at a moderate to severe stage, as revealed through the modification of the sense of familiarity towards items. This learning seems to be modulated by the nature of the information: stronger for visual information (paintings), and auditory information (music), but weaker for verbal information (verses), which fits with the literature on learning in the early stages of AD [8, 24, 35–37]. However, the fact that we deliberately chose to change the voices between the exposure sessions and the test session may explain the low scores regarding verses and suggest that SoF is mainly sustained by the encoding of perceptual characteristics of the exposed stimuli. Once familiarity has emerged, it seems to persist even after 2 months with little to no modification.

These results support the hypothesis of a discrepancy between possible anterograde declarative learning in AD at mild to severe stages despite severely impaired encoding revealed through neuropsychological testing. Such discrepancy between musical memory and neuropsychological testing has previously been reported, but for young onset AD and retrograde musical memory [38].

Regarding musical items, we can observe higher SoF Scale scores than other materials for unknown items (both at the beginning of the exposure ses-

sions, and for distractors items at the test session). This may be due to the type of music we chose, as they were orchestral lyric pieces. For some of our participants, such pieces sound alike, and remind them of other well-known pieces (see the Supplementary Material for music examples of study 1). Therefore, their interest was triggered more often while listening to music than when looking at paintings or listening to verses, which may account for the smaller difference between musical target and distractors items at the test session. Moreover, our results show no statistical difference between scores for exposed paintings and exposed music, which is why we decided to further study encoding for new paintings in the next study, as no previous results had ever reported such learning.

#### STUDY 2: DOES LEARNING THROUGH SENSE OF FAMILIARITY REFLECT A GENERAL PERCEPTUAL TRACE OR ITEM-SPECIFICITY?

Regarding previous results from the literature, which focused primarily on memory for music, we were not expecting paintings to be recognized as well as music. In this study, we assessed whether familiarity for paintings may rely on non-dynamic features, and hence answer whether familiarity for paintings was relying merely on a perceptive trace. From previous studies (Evaluation of visual recognition memory in MCI patients [39, 40]), we should expect forced-choice for previously presented images to fail, whereas based on the results from study 1, we expect them to give better results than cued recognition.

#### Participants

Ten participants took part in this study, the inclusion and exclusion criteria for the participants were the same as the one described in the general methodology (Table 5).

For this study, we decided to assess language using the DO80 [41] rather than the Lexis from previous study, as it was more suited for PWAD. For this

Table 5  
Population of Study 2

N Subjects (Men/Women)	Age mean±sd [range]	MMSE mean±sd [range]	Bec96 (/96) mean±sd [range]	DO80 (/80) mean±sd [range]
10 (8/2)	84.20 ± 5.53 [74–92]	11.90 ± 4.5 [5–19]	39.6 ± 15.19 [24–61]	60.67 ± 17.71 [29–76]

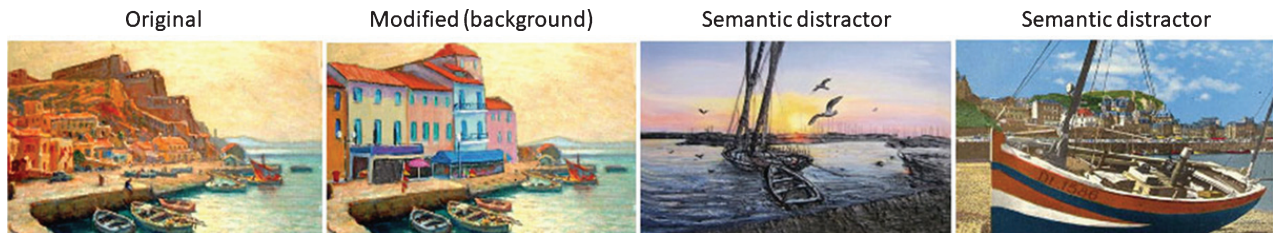


Fig. 4. Example of target and distractors for test session of study 2.

denomination test, a score below 78 is considered subnormal.

### Material

All of the items (paintings) for this study have been selected from an internet-based corpus of paintings from unknown painters. They were pretested with an age-matched control population without cognitive impairment (MMSE > 27, Mean Age: 85.5) to ensure that the paintings were unknown to people from our subjects' generation.

Six paintings have been chosen from this pretest to be used as target items. From these 6 target items, 12 “modified” targets have been created: 6 “background modified” paintings on which only the background (i.e., the part of the painting at the back) had been changed but not the foreground, and 6 “foreground modified” paintings on which the background remained the same, but the foreground (i.e., the part of the painting at the front) was changed. Finally, 2 “semantic” distractors per target item have been chosen from the pretest item. They were paintings that shared the same theme as the target painting (beach landscapes, an older sailor, etc.), with perceptible and semantic features relatively close to the targets (Fig. 4).

### Procedure

#### Exposure sessions

The same design as described in the general methodology was used for the exposure to target paintings: 8 exposure sessions over 2 weeks, followed

by a test session. After the presentation of an item, the familiarity towards it was coded with the SoF Scale. As for the previous study, participants were not asked to remember the items, and only a verbal description of the painting was encouraged although it was generally spontaneous. The presentation order was pseudo-randomized between patients and sessions to avoid serial position effect.

#### Test session

For the test session, each target item was randomly presented with one of the modified targets (background or foreground) and two semantic distractors (distractors) on the same A4 plasticized paper sheet (Fig. 5). Participants were asked to identify the item they felt that had already been shown to them. The place of the target and the distractors items on the presentation sheets were pseudo randomized to avoid a position effect.

### Results

#### Exposure sessions

As for study 1, an increase in the SoF was observed throughout the exposure sessions for the paintings, and it reached a median max score of 4 on day 3. From day 6, all 6 items were recognized by every participant (Fig. 6).

#### Test session

For all comparisons from the test session, we used Wx test. The “distractors” condition combines both semantic distractors' scores. Results showed a higher number of target paintings ( $Mdn = 5.5$ ) chosen as

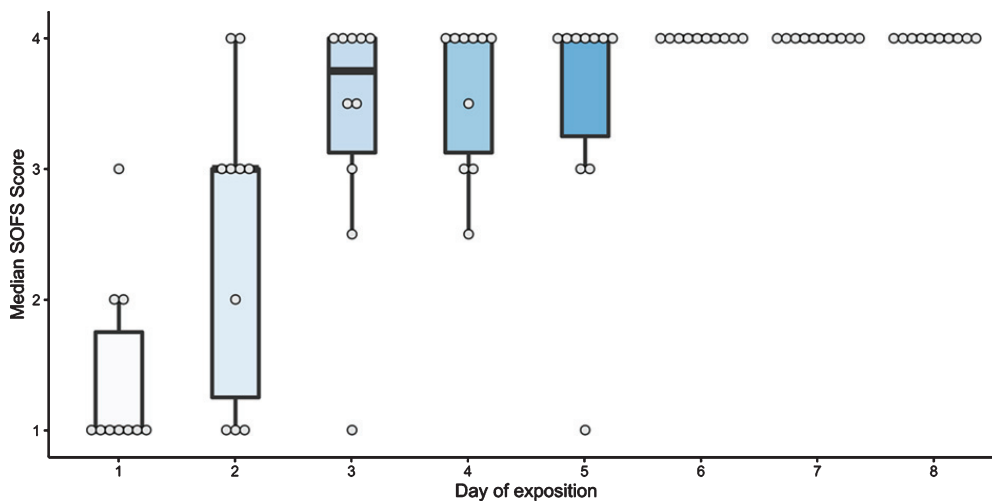


Fig. 5. Median, 1st and 3d Quartiles, min max scores of the SoF score of the 10 PWAD for the exposure sessions of Study 2 (each white circle represents one patient's score).

“previously seen” compared to modified distractors ( $Mdn = 1$ ;  $z = 2.8$ ;  $p = 0.005$ ;  $r = 0.63$ ) and Semantic Distractors ( $Mdn = 1$ ;  $z = 2.8$ ;  $p = 0.005$ ;  $r = 0.63$ ).

*Discussion for Study 2*

Confronted with six paintings, patients reached scores of “3” and “4” faster than in the previous study. This may be explained by the fact that a small amount (6) of items is encoded faster than a larger amount (36 as in study 1), but also because paintings seem to trigger faster learning (also see study 1). The main result of this study is that the SoF seems to be linked to a specific item rather than a general activation of item features, as target items elicited greater recognition than modified targets and distractors. This directly contradicts results from the literature for recognition-based forced-choice with PWAD at a mild stage [42, 43]. Moreover, this second study, despite a small sample of patients, presents very strong statistical effects, showing that all PWAD patients, despite their severe amnesia, encode the exposed items in long-term memory and rarely make mistakes when faced with sometimes very similar distractors.

**DISCUSSION**

Our results showed that encoding of new information is still possible for PWAD at a moderate to late stage. Although caregivers and single case studies had reported learning towards music [15], these were considered as singularities and anecdotal. This specific learning, assessed by the increasing of SoF across

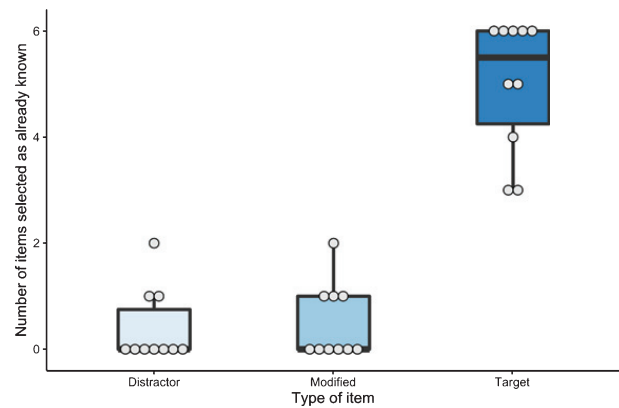


Fig. 6. Mean, 1st and 3d Quartiles, min max number of target paintings correctly recognized among distractors for the test session of Study 2 (each white circle represents one patient's score).

exposures, is not exhibited equally between different exposure contexts. To summarize our findings, we observed that learning is not specific to music but is also efficient with paintings (study 1). Verbal items (verses) seemed to be much more difficult to learn (study 1). Paintings, on the other hand, appeared to trigger a stronger and faster SoF (study 1 and 2).

Recognition-based learning has never been reported within a group of patients with moderate to severe AD. This may be due to impairments in memory and other cognitive or instrumental functions in PWAD [44], making it difficult to rely on “yes/no” answers to account for new learning. That is the reason why we used the SoF Scale, both for its richer gradient of possible scores, and for the incorporation of non-verbal cues (such as humming, moving the head, etc.; refer to Supplementary Material). How-

ever, the verbal answers and comments of the patients were sufficiently explicit to demonstrate the lack of familiarity during the first exposure sessions and the certitude of knowing the same items during the last sessions.

Based on the results of these two studies, we wondered whether the learning supported by repeated daily exposure existed on a continuum of interest, a sense of familiarity and actual recognition. The increasing of interest without recognition (translated by the transition between score 1 and score 2 on the SoF Scale) could be explained by the use of preserved implicit memory through mere exposure effect [7, 11, 45], which is known to be functional in AD. Our results suggest the possibility of a mere exposure effect even late into the disease, triggered by limited exposure (2 to 4 sessions).

Transition to the sense of familiarity, translated by a SoF Scale score of 3 (i.e., hesitation), is different from familiarity-based recognition, as it refers to an uncertainty regarding the familiarity of an item. This phenomenon is rarely studied in AD research, as it is mostly disregarded as an absence of knowledge. Hence, deprived of the possibility to refer to an encoding context, and involving a “feeling” (at first uncertain and subject to doubt), that progressively becomes a certitude (when reaching an SoF score of 4, attesting recognition) [22], we decided to name the phenomenon corresponding to the score of 3 “sense of familiarity” [25, 46]. It appears that it is “transition state” of encoding, although often considered as irrelevant, could be very useful while studying PWAD.

Recognition-based memory (or familiarity-based recognition), illustrated by a SoF Scale score of 4, is largely considered as being supported by the rhinal cortices (see [13, 38] for review), which are among the first to be impaired in AD. Indeed, familiarity-based recognition is thought to reflect semantic learning of new information according to mainstream memory models [12, 13, 48, 49].

From these conceptions, familiarity-based processes reveal semantic memory processes, as opposed to recollection being supported by episodic memory, and priming referring to implicit memory. Therefore, the semantic nature of this kind of response directly contrasts with most of the literature on the impossibility to rely on declarative memory for PWAD [7, 46]. The clear difference between the SoF score for targets and distractors allowed us to verify that recognition was linked to exposed items (study 1), and even precisely to specific items (study 2) rather than a generally affirmative answer.

Similar results of familiarity-based learning without hippocampal involvement have long been conceptualized [50] and demonstrated both with individual case studies [14, 51] and group studies with Transient Global Amnesia patients [52] or Korsakoff patients [53]. Although patients from these studies suffered enough damage to limbic areas to completely impair episodic learning [54], they were still able to learn new semantic information from repeated exposure [55], and supposedly better under ecological settings (as shown by results of R.S. patient’s natural acquisition of post-morbid vocabulary contrasting with his impossibility to learn under experimental situations [56]).

From these previous studies along with our results, an important feature of non-hippocampal learning is the absence of recollection of the encoding context. Even though patients sometimes gave answers such as “Yes, sure, I have listened to that song with you”, songs were overwhelmingly recognized without context rather than a true episodic recall. When further investigation was conducted, for example by asking “was it in this room or at home?” or “Was it with me or my older friend?” patients could not actually give specific details about the context.

One question remains: why was such learning considered impossible? The answer probably lies in the learning settings. First, we used individual sessions taking place in a familiar setting, which allowed distractions to be avoided and ensured patients’ focus throughout the session. Secondly, the number of repetitions appears to be critical. In most studies, the number of repetitions was below 4, which was the number of repetitions necessary to reach sense of familiarity of targets for most subjects in our study. In a case study, Baird et al. [15] obtained equivalent results with one PWAD at a severe stage partially learning a new song (humming but no lyrics). They employed a similar design (individual sessions and daily repetitions), which further provides evidence that these specific learning conditions are important for PWAD to acquire new information. Fraile et al. [23] also showed interesting results regarding the possibility for PWAD to encode lyrics related to strong autobiographical events, sung with a familiar melody. In this study, like in the previous one, the peculiar methodological parameter was the number of repetitions (10 sessions). Another aspect of study design may be critical to allow learning: not explicitly asking the patients to memorize the items and not informing them that they would be questioned about their memory or knowledge later on. Indeed, this procedure

seems to matter as it frequently involves incidental encoding which may bypass hippocampal recruitment [57], and is likely to work well because it is errorless [58, 59] and effortless [60].

This design can account for why verbal items are much more difficult to encode, as they trigger a heuristic learning brain response that relies on episodic memory [61–63]. As such, using mainly verbal information learning for neuropsychological testing, with little presentations of the material, may prove to be unfit to capture the day-to-day abilities of patients. Such a discrepancy between musical memory and neuropsychological testing has already been reported, but for retrograde musical memory in the context of young onset AD [38].

Recruiting PWAD with a major amnesic syndrome but without massive impairments in other cognitive functions or comorbidities proved to be challenging, but it seemed essential to us that the population of our studies, even though carrying AD at a moderate to late stage, had sufficient residual capabilities to avoid response biases or interruption of the sessions, while still presenting with severe amnesic syndrome. Thus, due to patients available and interested at the time of the study, our samples are mainly composed of women, and presents some heterogeneity regarding neuropsychological profiles, although they all matched our criteria. However, no correlation was found between behavioral results and severity of the cognitive impairment.

New paradigms relying on sense of familiarity preservation may thus be important for both diagnosis and care, as they could provide a more accurate view of what PWAD until an advanced stage can still do, and within which modalities. By having this kind of information, care facilities could be designed to encourage the emergence of sense of familiarity for example, and therefore allow a faster and smoother integration in specialized care units for PWAD. More precisely, finding ways to increase SoF faster may help alleviate the burden of both residents and caregivers while confronted with a new entry into such care facilities. Hence, some familiarization to settings, places and people could be performed in order to prepare PWAD for entering into a care facility, making it a more “familiar” place, and diminishing anxiety and associated behavioral troubles. Possible applications also involve preparing PWAD for excursions. An application towards caregivers would be the possibility of using familiarity-based learning as a lever to modify caregivers’ and families’ conception of PWAD, especially regarding the

impression of uselessness spending time or doing activities with PWAD, and the disappointment often associated with it.

Further studies combining these learning paradigms with investigations of brain integrity are required to gain understanding into PWAD, and help further unravel how and why learning is still possible in moderate to severe AD.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a FEDER (Fonds Européen de Développement Régional) grant of Normandie (n°2889/33527). The authors would like to thank the “Hom’Age” Retirement Houses group for opening their doors to our research team. Many thanks to Rocio Gonzales, Alice Breton, Sauvane Carrière for data gathering and helping creating the protocols. Finally, the authors would like to acknowledge Mathilde Thomas for extensive research on bibliography about learning in AD, Marty Fiati and Melanie Ambler for Proof reading, and Sebastien Polvent and Mickaël Laisney for their help on the statistical analyses.

Authors’ disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-1318r2>).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-191318>.

## REFERENCES

- [1] Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP (2012) The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**, a006171.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, Dekosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* **13**, 614-629.
- [3] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **38**, 900-903.
- [4] Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR (2006) Declarative memory impairments in Alzheimer’s disease and semantic dementia. *Neuroimage* **30**, 1010-1020.
- [5] Schacter DL (1987) Implicit memory: History and current status. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **13**, 501-518.

- [6] Zajonc RB (1980) Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *Am Psychol* **35**, 151-175.
- [7] Willems S, Adam S, Van der Linden M (2002) Normal mere exposure effect with impaired recognition in Alzheimer's disease. *Cortex* **38**, 77-86.
- [8] Deason RG, Strong JV, Tat MJ, Simmons-Stern NR, Budson AE (2019) Explicit and implicit memory for music in healthy older adults and patients with mild Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* **41**, 158-169.
- [9] Martins CAR, Lloyd-Jones TJ (2006) Preserved conceptual priming in Alzheimer's disease. *Cortex* **42**, 995-1004.
- [10] Kessels RPC, Remmerswaal M, Wilson BA (2011) Assessment of nondeclarative learning in severe Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **25**, 179-183.
- [11] Willems S, Salmon E, Van der Linden M (2008) Implicit/explicit memory dissociation in Alzheimer's disease: The consequence of inappropriate processing? *Neuropsychology* **22**, 710-717.
- [12] Henke K (2010) A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci* **11**, 523-532.
- [13] Henson RN, Gagnepain P (2010) Predictive, interactive multiple memory systems. *Hippocampus* **20**, 1315-1326.
- [14] Tulving E, Hayman CAG, Macdonald CA (1991) Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: A case experiment. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **17**, 595-617.
- [15] Baird A, Umbach H, Thompson WF (2017) A nonmusician with severe Alzheimer's dementia learns a new song. *Neurocase* **23**, 36-40.
- [16] Sharon T, Moscovitch M, Gilboa A (2011) Rapid neocortical acquisition of long-term arbitrary associations independent of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 1146-1151.
- [17] Norberg A, Melin E, Asplund K (1986) Reactions to music, touch and object presentation in the final stage of dementia. An exploratory study. *Int J Nurs Stud* **23**, 315-323.
- [18] Gagnon L, Peretz I, Fülöp T (2009) Musical structural determinants of emotional judgments in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology* **23**, 90-97.
- [19] Ueda T, Suzukamo Y, Sato M, Izumi S-I (2013) Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* **12**, 628-641.
- [20] Sixsmith A, Gibson G (2007) Music and the wellbeing of people with dementia. *Ageing Soc* **27**, 127-145.
- [21] Groussard M, Mauger C, Platel H (2013) La mémoire musicale à long terme au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* **11**, 99-109.
- [22] Groussard M, Chan TG, Coppalle R, Platel H (2019) Preservation of musical memory throughout the progression of Alzheimer's disease? Toward a reconciliation of theoretical, clinical, and neuroimaging evidence. *J Alzheimers Dis* **68**, 857-883.
- [23] Fraile E, Bernon D, Rouch I, Pongan E, Tillmann B, Lévêque Y (2019) The effect of learning an individualized song on autobiographical memory recall in individuals with Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Exp Neuropsychol* **41**, 760-768.
- [24] Samson S, Dellacherie D, Platel H (2009) Emotional power of music in patients with memory disorders: Clinical implications of cognitive neuroscience. *Ann N Y Acad Sci* **1169**, 245-255.
- [25] Platel H, Groussard M (2014) La musique et la peinture comme révélateurs de capacités d'apprentissages préservées chez des patients Alzheimer à un stade modéré à sévère. In *Neuropsychologie et Art* pp. 396.
- [26] Pernecky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A (2006) Mapping scores onto stages: Mini-Mental State Examination and Clinical Dementia Rating. *Am J Geriatr Psychiatry* **14**, 139-144.
- [27] McKhann GM (2011) Changing concepts of Alzheimer disease. *JAMA* **305**, 2458-2459.
- [28] Reisberg B, Jamil IA, Khan S, Monteiro I, Torossian C, Ferris S, Sabbagh M, Gauthier S, Auer S, Shulman MB, Kluger A, Franssen E, Wegiel J (2010) Staging dementia. In *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry* 3rd edition, Abou-Saleh MT, Katona C, Kumar A, eds. Wiley, New York, pp. 162-169.
- [29] Coppalle R, Mauger C, Hommet M, Segobin S, Letortu O, De la Sayette V, Quillard A, Eustache F, Desgranges B, Platel H, Groussard M (2019) Recognition-based memory through familiarity assessment in severe Alzheimer's disease. *Brain Cogn* **137**, 103639.
- [30] O'Connor MK, Ally BA (2010) Using stimulus form change to understand memorial familiarity for pictures and words in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **48**, 2068-2074.
- [31] Fritz CO, Morris PE, Richler JJ (2012) Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* **141**, 2-18.
- [32] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [33] Signoret J-L, Allard M, Benoit N, Bolgert F, Bonvarlet M, Eustache F (1999) *B.E.C. 96: Evaluation des troubles de mémoire et des désordres cognitifs associés* IPSEN, Paris.
- [34] De Partz M-P, Bilocq V, De Wilde V (2001) *Lexis: Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique* Solal, Marseille.
- [35] Platel H, Groussard M (2010) La mémoire sémantique musicale: Apport des données de la neuropsychologie clinique et de la neuro-imagerie fonctionnelle. *Rev Neuropsychol* **2**, 61-69.
- [36] Peck KJ, Girard TA, Russo FA, Fiocco AJ (2016) Music and memory in Alzheimer's disease and the potential underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* **51**, 949-959.
- [37] Delgado C, Muñoz-Neira C, Soto A, Martínez M, Henríquez F, Flores P, Slachevsky A (2016) Comparison of the psychometric properties of the "word" and "picture" versions of the Free and Cued Selective Reminding Test in a Spanish-speaking cohort of patients with mild Alzheimer's disease and cognitively healthy controls. *Arch Clin Neuropsychol* **13**, 165-175.
- [38] Slattery CF, Agustus JL, Paterson RW, McCallion O, Foulkes AJM, Macpherson K, Carton AM, Harding E, Golden HL, Jaisin K, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD (2019) The functional neuroanatomy of musical memory in Alzheimer's disease. *Cortex* **115**, 357-370.
- [39] Ally BA, Gold CA, Budson AE (2009) An evaluation of recollection and familiarity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using receiver operating characteristics. *Brain Cogn* **69**, 504-513.
- [40] Köhler S, Moscovitch M, Winocur G, McIntosh AR (2000) Episodic encoding and recognition of pictures and words:

- Role of the human medial temporal lobes. *Acta Psychol (Amst)* **105**, 159-179.
- [41] Deloche G, Hannequin D (1997) *Test de dénomination orale d'images: DO80* Centre de Psychologie appliquée, Paris.
- [42] Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**, 1317-1322.
- [43] Westerberg CE, Paller KA, Weintraub S, Mesulam MM, Mayes AR, Holdstock JS, Reber PJ (2006) When memory does not fail: Familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **20**, 193-205.
- [44] Ellis M, Astell A (2017) Communicating with people living with dementia who are nonverbal: The creation of Adaptive Interaction. *PLoS One* **12**, 2-3.
- [45] Halpern AR, O'Connor MG (2000) Implicit memory for music in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **14**, 391-397.
- [46] Son G-R, Therrien B, Whall A (2002) Implicit memory and familiarity among elders with dementia. *J Nurs Scholarsh* **34**, 263-267.
- [47] Barbeau E (2011) Les modèles de la mémoire: Approche anatomo-fonctionnelle et représentationnelle hiérarchique. *Rev Neuropsychol* **3**, 104-111.
- [48] Yonelinas AP (2002) The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *J Mem Lang* **46**, 441-517.
- [49] Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C (2007) The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* **30**, 123-152.
- [50] Tulving E (1985) How many memory systems are there? *Am Psychol* **40**, 385-398.
- [51] Holdstock J (2002) Differential involvement of the hippocampus and temporal lobe cortices in rapid and slow learning of new semantic information. *Neuropsychologia* **40**, 748-768.
- [52] Guillery B, Desgranges B, Katis S, De La Sayette V, Viader F, Eustache F (2001) Semantic acquisition without memories: Evidence from transient global amnesia. *Neuroreport* **12**, 3865-3869.
- [53] Pitel AL, Beaunieux H, Guillery-Girard B, Witkowski T, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F (2009) How do Korsakoff patients learn new concepts? *Neuropsychologia* **47**, 879-886.
- [54] Gold JJ, Squire LR (2005) Quantifying medial temporal lobe damage in memory-impaired patients. *Hippocampus* **15**, 79-85.
- [55] Stark E. C, Bayley P, Squire LR (2002) Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region. *Learn Mem* **9**, 238-242.
- [56] Kitchener EG, Hodges JR, McCarthy R (1998) Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory. *Brain* **121**, 1313-1327.
- [57] Eichenbaum H (2004) Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* **44**, 109-120.
- [58] Anderson ND, Craik FIM (2006) The mnemonic mechanisms of errorless learning. *Neuropsychologia* **44**, 2806-2813.
- [59] Baddeley A, Wilson BA (1994) When implicit learning fails: Amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia* **32**, 53-68.
- [60] Komatsu SI, Mimura M, Kato M, Wakamatsu N, Kashima H (2000) Errorless and effortful processes involved in the learning of face-name associations by patients with alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rehabil* **10**, 113-132.
- [61] Ehri LC, McCormick S (1998) Phases of word learning: Implications for instruction with delayed and disabled readers. *Read Writ Q* **14**, 135-163.
- [62] LaBerge D, Samuels SJ (1974) Toward a theory of automatic information processing in reading. *Cogn Psychol* **6**, 293-323.
- [63] Oliveira A, Pereira FC, Cardoso A (2001) Automatic reading and learning from text. In *Proceedings of the International Symposium on Artificial Intelligence (ISAI'2001)* pp. 1-12.

### Etude 3: Does multiple format presentation of songs increase encoding in patients with Alzheimer's disease at a moderate to late stage?

#### *Contexte de l'étude et résultats principaux*

L'étude suivante devait originellement être incluse dans l'article précédent, mais en raison de la limitation du nombre de mots, nous avons choisi de l'en exclure pour favoriser une introduction et une discussion plus conséquentes. Après l'avoir brièvement introduite, nous en présenterons les résultats que nous discuterons au regard des articles présentés dans la partie théorique et des résultats des deux études précédentes.

Les travaux originels qui avaient permis le partenariat avec notre équipe de recherche étaient liés notamment aux possibilités de récupérer les mélodies mais aussi les paroles de chansons exposées de façon répétée à travers les ateliers chant. Durant ces temps thérapeutiques, les patients écoutaient les chansons, et avaient avec eux une feuille format A4 sur laquelle les paroles du refrain étaient inscrites. A chaque fois que le refrain d'une chanson était joué, les soignants dirigeaient l'attention des patients vers les paroles, afin de tenter de les faire chanter en même temps que la bande sonore. C'est à travers cette méthodologie que les premiers résultats de chant indicé et même spontané ont pu être observés en l'absence du stimulus utilisé pour l'encodage<sup>8</sup>.

Pour tenter de se rapprocher de ces conditions initiales, un protocole expérimental a été mis en place dans lequel les patients étaient exposés à des chansons créées pour l'expérience, en étant répartis en deux conditions en fonction des modalités de présentation des paroles. Dans une condition, ils voyaient les paroles s'afficher en même temps qu'elles étaient chantées sur la bande sonore, un peu à l'image d'un karaoké, mais sans consigne explicite de suivre le chant (groupe « paroles »). La seconde condition était identique à celle de l'étude 1, à savoir une exposition passive aux chansons (groupe « sans paroles »). A nouveau, la phase d'exposition était réalisée à travers des séances de familiarisation individuelles sans consigne d'apprentissage, proche des conditions d'un atelier thérapeutique pratiqué en EHPAD. Les résultats attendus étaient une meilleure familiarité envers les aspects verbaux des chansons pour le groupe « paroles », et une familiarité plus élevée aux aspects mélodiques pour le groupe « sans paroles ». Pour vérifier cela, les items de la séance test étaient présentés sous trois modalités différentes : soit uniquement les paroles, soit uniquement la mélodie, soit la chanson

---

<sup>8</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=z8vPk-DbADo>

entière. A notre surprise, le groupe « paroles » a montré une quasi-absence de modification du SoF pour les chansons exposées, comme si elles n'étaient absolument pas encodées d'une séance à l'autre. Par contraste, le groupe « sans paroles » a montré une augmentation du SoF sensiblement similaire au groupe de l'étude 1 pour le même type d'items. A la séance test, les résultats étaient aussi surprenants : Le groupe « paroles » ne parvenait pas à distinguer des items exposés et des items nouveaux pour chaque modalité de présentation, alors que le groupe sans paroles y parvenait pour la présentation sous formes de mélodies et de chansons, mais pas pour les paroles. Ces résultats surprenants sont présentés et discutés ici à la suite, sous forme d'un rapport d'expérimentation avec une brève introduction. Le cadre théorique et le paradigme utilisé étant similaire à celui des études présentées précédemment, il n'est pas rappelé mais est disponible dans les parties « *Introduction* » et « *Common methodology for the two studies* » de l'article précédent.

## *Does multiple format presentation of songs increase encoding in patients with Alzheimer's disease at a moderate to late stage?*

Renaud Coppalle, Caroline Mauger, Sophie Quernet, Odile Letortu, Hervé Platel, Mathilde Goussard

*En préparation*

### *Introduction*

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia and consists in massive declarative memory encoding impairments from early on in the disease (Grober *et al.*, 1988; Barbeau *et al.*, 2004; Nestor, Fryer and Hodges, 2006). Although encoding of verbal items is altered very early, remote memory and perception for music is very well spared (Baird and Samson, 2015; H. L. Golden *et al.*, 2017), and even possible to acquire after the onset of massive memory impairment (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Baird, Umbach and Thompson, 2017; Coppalle *et al.*, 2020). A song is composed of musical (melody) and verbal (lyrics) features, and we may then wonder whether these two parameters are encoded separately or altogether in people with Alzheimer's disease (PWAD) (Liégeois-Chauvel *et al.*, 1998; Groussard, Viader, *et al.*, 2010; Cuddy *et al.*, 2012).

Relying on our previous work on encoding of artistic items in PWAD (Coppalle *et al.*, 2020), we sought to understand if multiplying the presentation formats for a song could improve the strength and speed of learning. For this study, we assessed the effect of modality of presentation of musical material with and without simultaneous lyrics presentation on learning. Our goal was to determine whether learning through the increase of familiarity towards items consequent to repeated expositions would benefit from using both music and verbal information, as it had been shown in the literature with healthy subjects (Ferreri *et al.*, 2013) and patients with brain injury (Thaut, 2010).

## *Participants*

The inclusion and exclusion criteria for the participants were similar to the the one described in the general methodology (Coppalle *et al.*, 2020). Two groups were designed to assess the effect of songs presentation on SoF. The “Audio” group only listened to the songs, whereas the “Audio-textual” group (audio-textual) listened to the same songs but with simultaneous lyrics presentation on a computer screen. They did not differ in age and MMSE score verified by Mann Whitney U (age:  $W=38.5$ ;  $p=.89$ ; MMSE:  $W=20$ ;  $p=.076$ ) to assess the effect of the modality of presentation (Table 5). Obviously, none of the participants that took part in the first two studies were also included in the present study. However, they share the same characteristics, which is global cognitive deterioration with strong episodic memory impairment as revealed by the neuropsychological assessment and the neuropsychologist’s report.

*Table 1: Age and global cognitive assessment scores for the two groups of the study*

Group (N subjects)	Age (Mean ; sd)	MMSE (Mean ; sd)[range]
Total (18)	84.61 (6.8)	12.72 (3.8) [7-19]
Audio (9)	84.33 (5.98)	11.11 (3.48) [7-17]
Audio-Textual (9)	84.89 (7.88)	14.33 (3.77) [9-19]

## ***Material***

The material was composed of 16 newly written songs composed and arranged by one of the authors who is also a musician (HP) especially for the study. Their characteristics were inspired by French folk songs. They were all about 1 minute long (mean=63.7 sec), accompanied by a piano and sung by a male voice. They were then pretested against a 10 subjects control group without cognitive difficulties, matched in age with the participants (MMSE>27, Mean Age 78.54). Among the 16 items, 8 songs were kept as target stimuli during the exposure sessions (targets), and 8 were presented with the targets during the test session (distractors)

## ***Procedure***

### Exposure sessions

For the audio group, the participants were seated in front of the speakers while the song was playing. The audio-textual group participants were placed in front of the computer and were encouraged to read the lyrics as the song went by, which were automatically presented on a synchronously timed Microsoft PowerPoint presentation.

### Test sessions

For the test sessions, each target or distractor item was presented as 1) a song, 2) only its lyrics or 3) only its melody. The order was pseudo-randomized between items and conditions, so that neither item types nor conditions were played consecutively. The behavioral responses to the stimuli were assessed using the SoFS (Coppalle *et al.*, 2020)

Moreover, the target songs for half of the participants were the distractor songs for the other half among each condition.

Thus, subjects' SoF for the songs was evaluated through 3 conditions in a randomized order:

- 1) The entire song was presented (song) through speakers
- 2) Only the melodies were presented (melody) through speakers
- 3) Only the lyrics were presented (lyrics), read by the examiner, without any intonation

## Results

### Exposure sessions

Results from the exposure session highlight a statistical difference (Mann Whitney U test) between the audio and audio-textual groups, showing a higher SoFS score from day 3 until day 8 for the audio group (day 3( $Z=2.05$ ;  $p=.04$ ), day 4 ( $Z=2.80$ ;  $p<.001$ ), day 5 ( $Z=2.35$ ;  $p=0.2$ ), day 6 ( $Z=2.45$ ,  $p=.01$ ), day 7 ( $Z=2.30$ ,  $p=0.02$ ), day 8 ( $Z=2.25$ ,  $p=0.02$ ) (Figure 1).

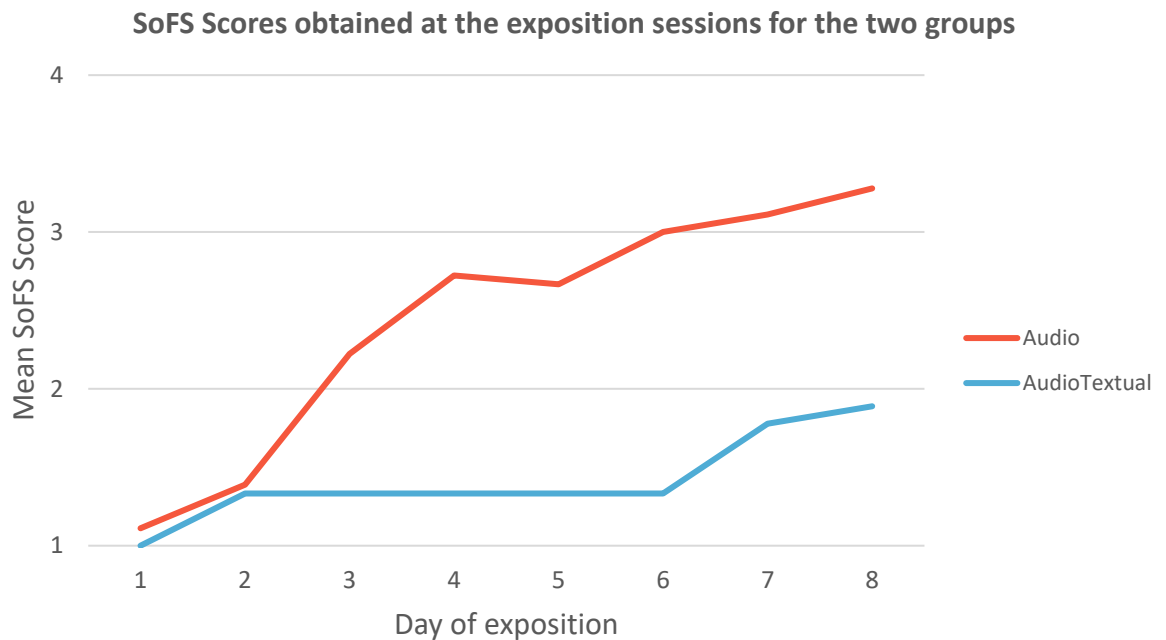


Figure 1: Mean SoF scores of the two groups (Audio/AudioTextual) during the exposure sessions

### Test session

#### **Intergroup comparisons**

We performed comparisons between the familiarity towards target songs and distractor songs, as well as the same songs broken down to only lyrics or only melodies. For the comparisons between groups, we used the Mann-Whitney U test (Figure 2).

The audio group ( $Mdn=3.5$ ) had a higher SoF Score than the audio-textual group ( $Mdn=1$ ) towards target items for songs ( $U=11.5$ ;  $z=2.62$ ;  $p=.009$ ;  $r=.62$ ) and melodies (Audio:  $Mdn=3.5$  Audio-textual:  $Mdn=1$ ;  $U=1$ , adjusted  $z=3.64$ ;  $p<.001$ ;  $r=.85$ ), but not towards lyrics (Audio:  $Mdn=1$ ; Audio-textual:  $Mdn=1$ ;  $U=36$ , adjusted  $z=-.4$ ;  $p= n/s$ ).

### ***Within groups comparisons.***

The audio group showed a significantly higher SoFS score for target melodies ( $Mdn=3.5$ ) compared with distractor melodies ( $Mdn=2.5$ ) ( $z=2.52$ ;  $p=.011$ ;  $r=.59$ ), and for target songs ( $Mdn=3.5$ ) compared with distractor songs ( $Mdn=2$ ) ( $z=2.20$ ;  $p=.028$ ;  $r=.52$ ).

On the same group, regarding the SoFS Score for the different target items, lyrics ( $Mdn=1$ ) triggered a smaller score than whole songs ( $Mdn=3.5$ ) ( $z=2.67$ ;  $p=.008$ ;  $r=.63$ ) and melodies ( $Mdn=3.5$ ) ( $z=2.67$ ;  $p=.008$ ;  $r=.63$ ), while there was no difference between these two latter.

For the audio-textual group, no significant differences were found between conditions.

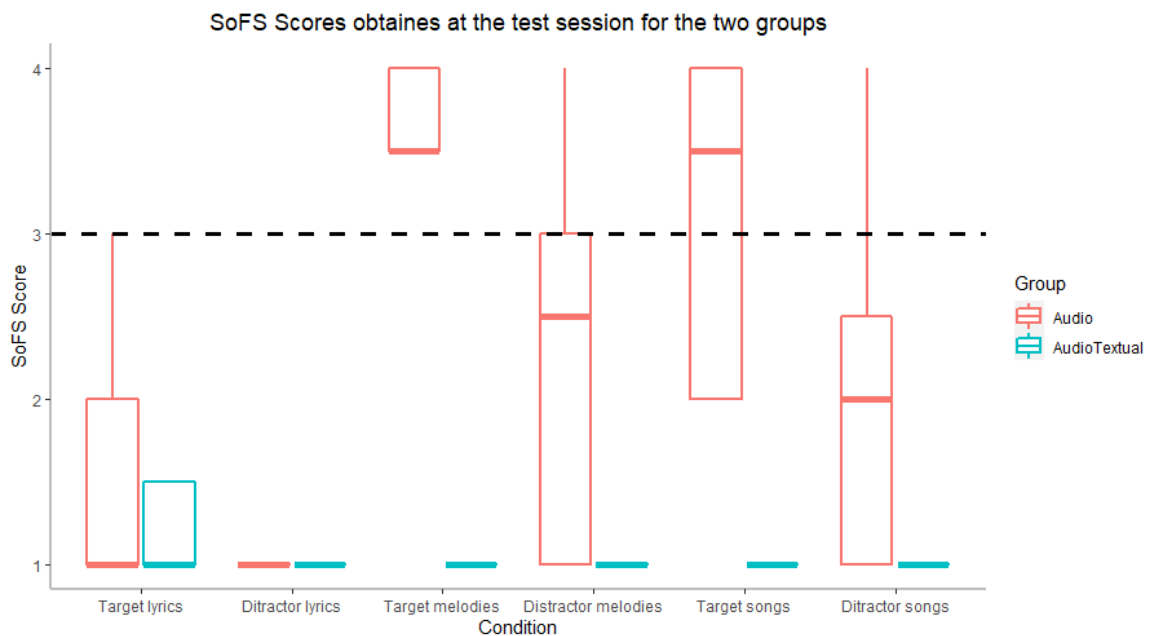


Figure 2: Mean, 1st and 3d Quartiles, min and max SoFS Scores obtained by the two groups at the test session for the six types of items

### ***Discussion***

The audio group followed a learning curve very close from the one we unraveled in our previous study with different patients sharing similar cognitive impairment caused by AD at a moderate to late stage (Coppalle *et al.*, 2020), while doing the same task, which confirms our previous results regarding abilities for these patients to learn new songs. As for the test session, both complete songs and broken-down melodies target were better recognized than distractors for the Audio group, which again confirms results from the test session of study 1, with a clarification regarding encoding only structural melodic features when presented to songs comprised of verbal and melodic features.

However the audio-textual group, when confronted to both audio and written material during the exposure sessions, obtained surprisingly low scores, which contradicts the results obtained with healthy subjects (Thaut, 2010) and brain injured subjects (Ferreri *et al.*, 2013). Indeed, instead of facilitating learning, audio-textual modality actually severely impaired it. This may be due to a focus on written material that is more difficult both to process and to understand in people with AD at a moderate stage to severe stage ((Duchek, Balota and Thessing, 1998). Hence, verbal material implies a controlled analytic processing which is known to be more impaired than automatic incident processing in hippocampal amnesia, and especially Alzheimer's disease (Duncan, Curtis and Davachi, 2009; Batterink, Reber and Paller, 2015). Furthermore, the fact that dual task skills are impaired in PWAD (Lonie *et al.*, 2009) can make it very difficult to pay attention to another stimulus whenever reading a text. We may then hypothesize that participants in the audio-textual group were in a divided attention situation (between the reading task and the background audio stimuli), hence the very poor performance (Kämpfe, Sedlmeier and Renkewitz, 2011).

These findings may help designing therapeutic interventions based on music in PWAD in institutional settings, and contribute to better understanding how the different features of songs are processed in AD (Golden *et al.*, 2017; Groussard *et al.*, 2019), as well as in healthy subjects (Liégeois-Chauvel *et al.*, 1998; Patel, 2007).

## Etude 4 : Protocole INCAS

### *Objectifs, principaux résultats et contribution au champ d'étude*

Pour donner suite aux premières études, Mathilde Groussard et Hervé Platel mirent en place un protocole d'apprentissage plus élaboré baptisé INCAS (Imagerie de Nouvelles Connaissances dans l'Alzheimer Sévère), incluant une évaluation neuropsychologique plus complète, de l'imagerie cérébrale et un groupe contrôle. Dans celui-ci, comme dans les études précédentes, des items artistiques inconnus ont été présentés aux patients et aux sujets contrôles. L'évolution du sentiment de familiarité a également été évalué à travers l'échelle du sentiment de familiarité, et une séance test a permis de comparer la familiarité aux items récemment appris (cibles) à celle aux items inconnus (distracteurs).

En prenant en compte les limites des premières études, des modifications ont cependant été apportées au paradigme, en proposant notamment que le nombre de séances d'exposition ne soit pas constant pour chaque participant, mais plutôt dépendant des performances d'apprentissage individuelles des sujets. Pour cela, un seuil d'apprentissage a été fixé (75% des cibles devenus familiers), à partir duquel les patients pouvaient participer à la séance test. Cela permettait notamment d'éviter des disparités en fonction de la rapidité d'apprentissage, qui auraient pu se refléter à la séance test). Les résultats comportementaux ont permis de confirmer les conclusions des trois précédentes études, en montrant un apprentissage possible et discriminant pour des items récemment appris, avec une très nette différence entre les sujets sains et les patients en termes d'encodage (notamment du fait de sa nature épisodique chez les sujets sains), mais peu de différences en termes de reconnaissance une fois l'encodage effectué, comme rapporté par les résultats à la séance test.

L'imagerie a apporté des informations importantes, en permettant de confirmer les lésions qui auraient dû rendre impossible l'apprentissage, et en permettant de déterminer à quel point l'altération de certaines régions cérébrales, massive notamment dans le LTM, peut prédire les performances des patients. Si le profil d'atrophie cérébrale du groupe de patients correspond bien à celui de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère, avec notamment une atrophie importante de l'Hpc, du ErC et PrC, nous ne sommes cependant pas parvenus à révéler une zone en particulier pour laquelle l'atrophie serait en lien avec les performances. Des données d'imagerie fonctionnelles ont également été récoltées durant la phase de test, mais leur analyse est encore à un stade préliminaire, et les résultats ne font pas l'objet d'une présentation dans ce travail de thèse.

Cet article, davantage porté sur les mécanismes neurocognitifs que sur la maladie elle-même, tente d'apporter des pistes de réflexion sur les modèles employés pour rendre compte de la reconnaissance, et sur les soubassements neurologiques de la familiarité. Le travail de discussion qui y est amorcé sera poursuivi lors de la discussion générale de cette thèse, avec comme points principaux 1) la mise en relation de nos résultats avec les grandes théories du fonctionnement de la mémoire chez les sujets sains comme amnésiques et 2) la faiblesse prédictive des scores neuropsychologiques et des lésions pour déterminer les capacités d'apprentissage préservées chez nos patients.

*Preserved familiarity-based recognition for music and paintings in patients with Alzheimer's disease at a moderate to late stage with extensive damages to the medial temporal lobe*

Renaud Coppalle, Caroline Mauger, Marion Hommet, Shailandra Segobin, Odile Letortu, Melanie Ambler, Vincent De la Sayette, Anne Quillard, Hervé Platel, Mathilde Groussard

*En préparation*

Abstract :

Recognition-based memory is considered to be entirely impaired in people with Alzheimer's disease at an advanced stage of the disease (AD). However, a few case studies have reported new learning, notably with music. The INCAS project aims to better understand preserved encoding capacities in AD, using behavioral and neuroimaging data (anatomical MRI). We presented 16 unknown targets items (eight musical items and eight painting illustrations) to 28 AD (mean MMSE = 14.53) and 23 matched controls (HC; mean MMSE = 28.8), until they showed familiarity for 75% of these targets for a maximum of eight training periods. These targets were then presented in a final test period, mixed with unknown items. Using a scale designed for AD, the Sense of familiarity scale (considering verbal and behavioral cues), helped determine the level of recognition for each item. Although it took longer than for HC, encoding for both paintings and music was still possible in AD despite the presence of severe anterograde episodic amnesia caused by extensive lesions to the medial temporal lobe (MTL). In the final test period, both PAWDs and HC showed a clear superiority of recognition for targets compared to new items both for music ( $p < 0.001$ ) and paintings ( $p < 0.001$ ), with no intergroup difference. These results show that AD at a moderate to severe stage are still able to rely on recognition-based memory under the right encoding settings, which had not been previously shown in a group study. These observations are discussed with current models regarding the role of the MTL in memory processing.

## *Introduction*

Patients suffering from Alzheimer's disease (PWAD) show massive alteration of declarative memory (Fleischman and Gabrieli, 1998), supposedly resulting in the impossibility to encode new information due to massive medial temporal lobe (MTL) damages (Weintraub, Wicklund and Salmon, 2012). Besides important impairment in neuropsychological tasks using word lists (Grober *et al.*, 1988), studies show that pictures or drawing recognition is also impaired from the mild stage, and severely impaired from a moderate stage (Barbeau *et al.*, 2004; Wolk *et al.*, 2008; Bastin *et al.*, 2019 for review). However, implicit memory seems to be mostly functional for PWAD up until a moderate to severe stage, as shown by the preservation of the mere exposure effect (i.e. increased preference for repeatedly exposed items (Zajonc, 2001)). To illustrate specific implicit memory preservation, numerous articles have revealed preserved mere exposure effect and altered recognition in PWAD at a mild stage (Winograd *et al.*, 1999; Willems, Adam and Van der Linden, 2002; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008; Ally, 2012). Overall, this dissociation strongly suggest stochastic independence between implicit and explicit memory, and would occur following damages specifically targeting the entorhinal and perirhinal cortices in the MTL (Barbeau *et al.*, 2004; Meunier and Barbeau, 2013; Verfaellie and Keane, 2017 for review). A different type of successful encoding has been uncovered using paradigms developed to provide errorless learning. As Grandmaison *et al.* (2003) suggest in their review, PWAD at a mild to moderate stage are still able to learn using techniques such as errorless learning, spaced retrieval or vanishing cues, but mostly procedural tasks. Errorless learning, while used with PWAD at early stages, showed promising results but mostly in retrieving the possibility to learn daily tasks, especially with the help of previous semantic knowledge (Snowden, 1999; Kessels *et al.*, 2013), although they have mainly been conducted using single-case studies. However, although encoding of some procedures using these techniques is possible in PWAD, the performance outcome remain low (Bier *et al.*, 2008), and decreases over the course of the disease becoming nullified at late stages (Kessels *et al.*, 2013).

Stochastic independence between memory systems have also been studied in other pathologies involving severe damages to the MTL besides Alzheimer's disease. Up until the late '90s, there was a large debate about the necessary involvement of the hippocampus (and more broadly the MTL) in learning semantic information (Squire and Zola, 1996; Tulving and Markowitsch, 1998). Although H.M.'s famous case of amnesia (Milner *et al.*, 1968) constituted the main evidence of the involvement of MTL for global anterograde memory, pieces of

evidence suggested otherwise. Vargha-Khadem striking studies on developmental amnesia resulting in hippocampal agenesis (1997) showed that the acquisition of new knowledge is still possible even with severe focal or more extended hippocampal damages. One puzzling dissociation between semantic and episodic encoding was later brought by Bowles *et al.* (2007) when they reported that NB, a patient with perirhinal and amygdala damages especially in the left hemisphere but no hippocampal damages, showed severely impaired familiarity-based recognition (FBR) but normal recollection-based recognition (RBR).

Further research has been conducted to show the specific involvement of subparts of the MTL to declarative memory. Neuroimaging studies showed that while recollection involved mostly the hippocampus (Ranganath and Ritchey, 2012), familiarity-based recognition was mostly supported by the parahippocampal cortex (entorhinal and perirhinal cortices especially (Wolk *et al.*, 2011; Yonelinas *et al.*, 2007)). More precisely, the entorhinal and perirhinal cortices would be involved in encoding unitized items (Watson, Wilding and Graham, 2012), or associations between two similar items (Haskins *et al.*, 2008; Hirabayashi *et al.*, 2013) that could be unitized (Yonelinas, 2002). These areas are thought to act as *entity pattern separation* (Kent *et al.*, 2016). Hence, a general dissociation model has been proposed to account for these results: The hippocampus is used as a binding buffer for complex, arbitrary, spatially and temporally situated elements, whereas entorhinal and perirhinal cortices are used to bind related elements or to encode unitized items (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2008; Ryan *et al.*, 2013).

Although most studies on familiarity used visual material (words or pictures) to assess memory, other studies have relied on auditive material. Music is especially interesting as musical abilities and memory for old tunes are very well spared in PWAD even at a late stage (Groussard *et al.*, 2019). Quoniam *et al.* (2003) used musical material to assess the mere exposure effect with PWAD through 1, 5 or 10 presentations, with a 10-points preference scale and an explicit recognition task. Although explicit recognition was strongly perturbed, the mere exposure effect followed a gradient depending on the number of presentations: the more presentation, the stronger the preference effect. Some studies even proposed a specialized music memory system which allowed preserved familiarity for music in the early-stage of AD (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Kerer *et al.*, 2013), but other studies using music with different designs confirmed the dissociation between functional mere exposure effect and altered explicit memory for PWAD at a mild stage (Quoniam *et al.*, 2003; Wolk, Signoff and DeKosky, 2008; Deason *et al.*, 2019).

As for the cerebral organization supporting musical memory *itself*, the results from the literature are not quite homogeneous, as Groussard *et al.* (2009) underlined. First, same as verbal memory, it is possible to argue a dissociation between semantic and episodic musical memories. Semantic musical memory is supported by familiarity with an excerpt, without the need to retrieve contextual information such as the name of the piece or the composer. Episodic musical memory would then concern the ability to place an excerpt in a particular place and time, and retrieve contextual details surrounding the hearing of the piece (Platel and Groussard, 2010). Semantic musical memory, evaluated through familiarity for musical material, has been mostly shown to activate the inferior frontal and the superior temporal gyri (Platel *et al.*, 1997, 2003; Satoh *et al.*, 2006; Plailly, Tillmann and Royet, 2007; Groussard *et al.*, 2009), right inferior frontal and bilateral mid, as well as right temporal gyrus (Halpern and Zatorre, 1999), or even the caudate anterior cingulate, ventral pre-supplementary motor areas (Jacobsen *et al.*, 2015) and the temporal superior sulcus (Peretz *et al.*, 2009) depending on the nature of the tasks and paradigms used to evaluate it.

From both remote and recent work on FBR, a consecutive body of studies advocates for the possibility to use familiarity to encode and retrieve semantic information with extensive hippocampal damages (Milner, Corkin and Teuber, 1968; Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Rosenbaum *et al.*, 2005). Surprisingly, PWAD are considered unable to rely on FBR from an early stage (Schoemaker, Gauthier and Pruessner, 2014), and even MCI (Wolk *et al.*, 2008). One of the arguments is that FBR requires the integrity of rhinal cortices (Barbeau *et al.*, 2004), notably for visual information. Indeed, perirhinal cortex is among the first structures to be degraded in the course of AD (it is even used as an early biomarker for AD diagnosis, see (Bobinski *et al.*, 1999)), which is coherent with an impossibility to use FBR. Although rare studies have been able to show preserved familiarity for words in very mild AD (Millar *et al.*, 2017), no studies were able to demonstrate familiarity in moderate to severe AD, besides two small group studies (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Coppalle *et al.*, 2020) with no neuroanatomical data, and a single case study also without neuroanatomical data (Baird, Umbach and Thompson, 2017), all using non-verbal and especially musical material.

In this study, we intend to study FBR for PWAD at a moderate to late stage, with extensive damages to the hippocampus and rhinal cortices making it theoretically impossible to rely on these structures for encoding (Smith *et al.*, 2009). To confirm our hypothesis while considering the behavioral challenges associated with AD, we designed a framework in which patients were able to be passively exposed to items to avoid analytical treatment at best (Besson

*et al.*, 2015), with limited influence of distraction, and rich, distinguishable perceptual features. We decided to focus on paintings and music, as they are more likely to get familiar than verbal stimuli, and for which PWAD keep a good perception and enjoyment (Herholz, Herholz and Herholz, 2013; Dupuis *et al.*, 2016; Groussard *et al.*, 2019; Coppalle *et al.*, 2020).

### ***Participants***

Twenty-eight patients with Alzheimer’s disease (AD) and twenty-three healthy controls (HC) were recruited to take part in the study (Table 1). All participants were over the age of 60 and spoke French as their native language. No participants presented neurological, psychiatric, or traumatic brain injury medical antecedents, cerebrovascular pathology, or counter-indications for the MRI scan. All participants (and caregivers for patients when appropriate) provided their written consent for inclusion in the study, which was approved by an ethics committee (CPP Nord-Ouest III ID-RCB n°2011-A00351-40) and conducted in conformity with the Declaration of Helsinki (1964). None of participants were expert musicians or played music regularly.

Table1: Group characteristics, with gender repartition, means (M) and standard deviation (sd) for age and general neuropsychological scores

<b>Group</b>	<b>N (Male/Female)</b>	<b>Age M (sd)</b>	<b>MMSE M (sd)</b>	<b>BEC96 M (sd)</b>
<b>PWAD</b>	28 (4/24)	79,71 (4,57)	14,46 (4,22)	47,25 (16,45)
<b>HC</b>	23 (4/19)	77,09 (3,76)	28,83 (0,62)	91,52 (2,8)

### **Inclusion criteria for controls**

To be included in the control group, participants needed to have a score within normal range at the cognitive examination (MMSE and MATTIS Dementia rating scale), a score of 10 or below at the PSQI (Buysse *et al.*, 1989) and strictly below 10 at the Geriatric depression scale (GDS (Leshner and Berryhill, 1994)). They also needed a score of 0 at the Clinical dementia rating (CDR (Morris, 1993)) and no memory complaint.

### **Inclusion criteria for patients**

Patients were recruited in partnership with independent living facilities in the region of Normandy, France. All AD participants fulfilled the standard criteria for AD diagnosis reported by the NINCDS-ADRDA Alzheimer’s Diagnosis Criteria (MsKhann *et al.*, 2011). Each patient underwent a medical consultation to verify inclusion/exclusion criteria.

Some subjects towards the last part of the experiment were able to participate in a long-term session, two months after the end of the experiment (please, refer to the methodology below for more information). This reduced sample of participants is described in Table 2.

Table 2 Group characteristics of participants in the long-term session, with gender repartition, means (M) and standard deviation (sd) for age and global neuropsychological assesment scores

Group	N	Age	MMSE	BEC96
	(Male/Female)	M (sd)	M (sd)	M(sd)
PWAD	14 (2/28)	82,35 (5,39)	13,93 (6,16)	46,21 (20,32)
HC	5 (2/3)	76,4 (2,51)	29,4 (0,55)	92,20 (2,05)

### Methods

All participants underwent a neuropsychological assessment, a MRI Scan and a learning paradigm including a learning phase and a test session. A reduced sample of participants also underwent a long-term test session (Figure 1).

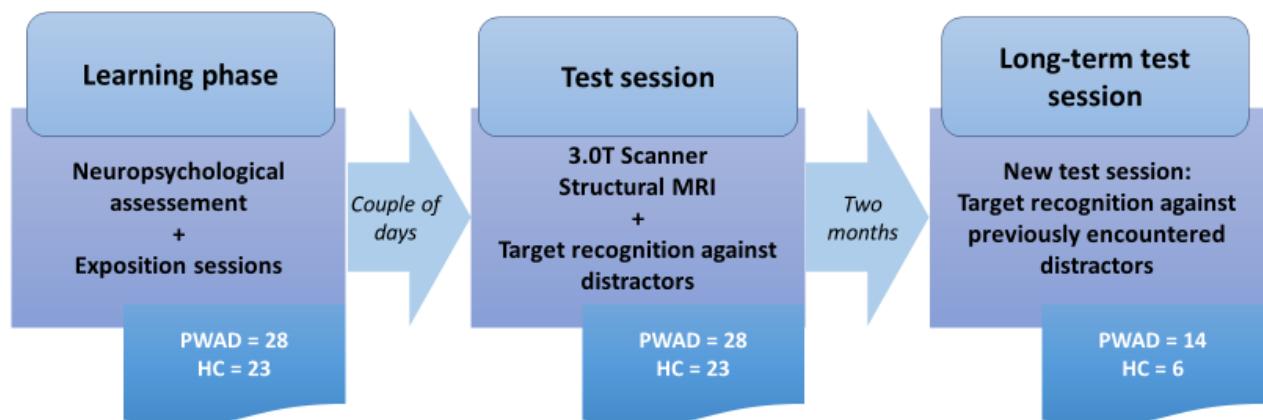


Figure 1 : Timeline and design of the study

#### Neuropsychological assessment

The severity of the disease of the AD Group has been assessed using neuropsychological assessment comprised of the MMSE (Folstein, Folstein and McHugh, 1975), CDR rating score (between 0.5 and 2), DO80 oral denomination test (Deloche and Hannequin, 1997), the 5 words verbal episodic memory test (Dubois *et al.*, 2002) and BEC96 test battery (Signoret *et al.*, 1999).

#### Neuroimaging examination

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired for each subject on a Philips Achieva 3T scanner using a 3D fast-field echo sequence (sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices; slice thickness, 1 mm; field of view, 256 x 256 mm<sup>2</sup>; matrix, 256 x 256). Imaging data were preprocessed and analyzed using the SPM12

toolbox (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/> Statistical Parametric Mapping software; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). The data were normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template and segmented to separate grey matter (GM) from white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF). Using the segmented GM partitions, images were modulated and then smoothed with an 8mm FWHM isotropic Gaussian kernel. Non-modulated, non-smoothed control scans were averaged (threshold at 0.5) to create a grey matter mask for statistical analyses. A total intracranial volume (TIV) was calculated based on the sum of the total individual volumes of GM, WM and CSF for each participant. The TIV was introduced as a covariate in the following analyses to correct for individual differences in brain volume.

Material

### **Items**

The items chosen from the experiment consisted of paintings and pop/folk songs, which are more relevant to our population and better suited to reveal memory processes than verbal items (Ally, 2012; Groussard *et al.*, 2019). They were divided into 8 targets (used during the exposition sessions) and 8 distractors (used during the test session) and were chosen from pieces that had been created after the onset of the disease of the participants or did not hit notoriety. Furthermore, they were pretested with healthy controls to ensure no previous knowledge.

### **Sense of Familiarity (SoF) Scale**

Usual recognition paradigms, using “yes/no” answers are often unable to account for learning in PWAD. Indeed, these patients can show either great hesitation or language impairment at a moderate to severe stage, which results in difficulties accounting for answers based solely on franc verbal answer. Behavioral cues also need to be considered to measure the behavioral changes that reflect an effective modification of clues indicative of familiarity.

As such, answers from the participants were collected and coded using the SOF Scale (Table 3 (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Coppalle *et al.*, 2019, 2020)). The assessment of the scale consists in asking the participant regarding the familiarity he/she has towards each item. The verbal answers and behavioral reactions are then scored on the scale from 1 to 6. Scores 1 and 2 represented an absence of any form of conscious recognition, with (2) or without (1) marks of interest. Higher scores correspond to the emergence of a sense of familiarity -or weak familiarity (3), and clear recognition -or familiarity (4). Recognition with a partial context

is quoted 5, and episodic detailed recall is scored 6, although these two last scores will not be used in the present study as we were only interested in studying familiarity-based recognition.

Table 3: Sense of Familiarity Scale used to assess learning (MP=Memory process, BR=Behavioral response), Coppalle *et al.*, 2020

Score	MP	BR	Example of verbal answer
1	None	Neither recognition nor interest	Never heard it before in my life...
2	Implicit memory, mere exposure effect	No recognition, signs of interest	I don't know this one, but it's pretty... Did you paint it?
3	Weak familiarity	Emergence of the SoF, Uncertainty	I feel like I have heard that before, but I am not quite sure... Yes, perhaps it rings a bell!
4	Familiarity-based recognition (FBR)	Recognition, "yes", no context or wrong context	Oh, yes, sure, I like this one but where did that come from? <i>*Humming*</i> Maybe my parents used to listen to it, or maybe I heard it with my friend Elisa at the village dance?
5	Weak recollection	Recognition with imprecise context	Yeah, sure, I've seen it not that long ago... It was with you wasn't it?
6	Recollection	Recognition with rich context	Yes, we listened to it together, last week, along with some other tunes and paintings. Then you asked me the same question.

In our design, the sense of familiarity (or weak familiarity, hesitation, coded by a SoFS Score of 3), is different from familiarity-based recognition (or familiarity, certitude, coded by a SoFS of 4), as it refers to an incertitude towards previous encounter of an item. This phenomenon is rarely studied in memory research, let alone AD research, as it is mostly disregarded as an absence of knowledge, although signal detection theory (Egan, 1958; Banks, 1970) provides a framework based on the level of confidence on familiarity answers that could be relied on to study hesitation (Wixted, 2007). We decided to name it sense of familiarity as it does not implies retrieving an encoding context, and implies a "feeling" (uncertain and subject to doubt, El Haj *et al.*, 2015), that progressively becomes a certitude (when reaching a SoF Score of 4, attesting recognition).

Learning procedure

### **Exposition sessions**

We conducted individual exposition sessions to target items, consisting of a single presentation of every items (8 painting and 8 music). The targets were presented in a pseudo-randomized order, changed at every session for each participant to avoid serial position effects. During these sessions, participants were merely encouraged to comment the items, and prompted by a question regarding their familiarity to the items (“Do you feel like you have already seen/heard this?”). Their knowledge of the items was assessed using the SoF Scale. Each session lasted for about 30 minutes and was repeated the next day until a learning criterion (75% or more items with a SoFS  $\geq 3$ ) was matched.

### **Test session**

Whenever the exposure sessions were completed by successfully reaching the learning criterion, participants underwent a test session during which they were presented with the 8 target items, mixed with 8 distractors (unknown items). Again, patients were merely encouraged to comment on the items, and their answers were scored using the SoF Scale.

### **Statistical analyses**

#### **Behavioral data**

The analysis involving behavioral comparison were carried out using non-parametric statistics due to the absence of normality of our data, along with the fairly small sample size. Effect sizes were measured using Rank biserial correlation  $r$ . As such, we used Mann-Whitney U (MWU) test to compare groups, and Wilcoxon double tailed test (Wx) for intragroup comparisons. For regressions, we used Bayesian statistics to test the null hypothesis, which is the absence of correlation, as not significant p-values cannot allow to conclude on either of the hypothesis. For this analysis, we used the Bayesian correlations proposed by Ly and Wagenmakers (2016; 2018).

#### **aMRI data**

Using SPM-12, data were analyzed in a two sample t-test (comparing AD and HC) using TIV as a covariate in the design matrix. We then examined regions with reduced volume in the patient group as compared to controls. For patient to control comparisons, a corrected Family-

Wise Error (FWE)  $<.05$  was used. In all cases, we chose an extent threshold of  $k=60$  voxels ( $202.5\text{mm}^3$ ).

#### Data availability

We analyzed our data with JASP (JASP Team, 2019) and figures were created with MRICroGL, JASP or *RSudio ggplot*. Annotated .jasp and .xlsx files including results and data visualization are available at <https://osf.io>.

## Results

### Neuropsychological assessment

The patients demonstrated subnormal performances on all assessments. This is demonstrated by significant differences between HC and PWAD with very strong effect size for all tests using the Mann-Whitney, and Z-scores of -6 or below using HC as a norming group (Table 5)

Table 4: Neuropsychological score of the PWAD Group compared with the HC Group using the Mann-Whitney U.. PWAD reported scores are mean (sd) [range]. Z Scores are built using the HC Group scores as a norm

<b>Neuropsychological assessment</b>	<b>Function assessed</b>	<b>PWAD scores</b>	<b>statistic</b>	<b>p</b>	<b>Cohen's d</b>	<b>Z scores</b>
<b>MMSE (/30)</b>	Global cognition	14.5 (5.18) [3-24]	0	< .001	-3.69	-15,26
<b>BEC 96 (/96)</b>	Global cognition	47.3 (19.2) [9-73]	0	< .001	-3.08	-13,86
<b><i>BEC 96 learning (/12)</i></b>	Verbal encoding	4.04 (3.07) [0-11]	17.00	< .001	-3.10	-7,08
<b><i>BEC 96 recall (/12)</i></b>	Verbal recall	3.86 (1.78) [1-8]	.50	< .001	-4.59	-6,37
<b>5 words (/10)</b>	Verbal episodic memory	4.24 (2.42) [0-9]	1.50	< .001	-2.53	-15,49
<b>DO80 (/80)</b>	Semantic memory	61 (16.9) [10-80]	31.50	< .001	-1.45	-12,62

### Neurological profile

Overall, the atrophy pattern compared with HC using a high correction (k=60) shows a coherent atrophy pattern, with massive bilateral lesions to the medial temporal lobe, the lingual cortex, left middle temporal cortex, precuneus and inferior temporal gyrus, right prefrontal gyrus and bilateral cingulum anterior (Table 5, see also Figure 2).

Table 5: Gray matter atrophy of the AD Group compared with the HC Group

Structure	K (mm <sup>3</sup> )	t value	x	y	z
Left medial temporal lobe (BA 20+28+30)	276	6,54	-33	-30	-26
Right medial temporal lobe (BA 20+28+30)	29412	9,8	26	-15	-12
Left Lingual Cortex (BA 18)	371	6,89	-9	-72	-9
Right Lingual cortex (BA 18)	477	7,55	16	-66	-12
left middle temporal (BA 21)	1013	7,24	-52	-24	-4
Left Precuneus/Calcarine Cortex (BA 21)	285	7,18	-10	-62	14
Left Inferior Occipital Gyrus (BA 19+37)	179	7,15	48	-74	-2
Right Prefrontal gyrus/Frontal inferior opercula (BA 44)	195	7,35	44	9	28
Bilateral Cingulum Anterior (BA 32)	1027	6,79	0	45	14

**Note.** Results of the VBM analysis are presented at  $p < 0.05$  corrected for familywise error (FWE), with a minimal cluster size ( $k$ ) of 60 voxels. MNI coordinates ( $x, y, z$ ) of the peak and cluster volume cluster ( $k, \text{mm}^3$ ) are shown. BA: Brodmann area. For brevity, each region that showed reduced gray matter volume in older adults is listed only once. When several peaks were observed in the same region, the  $x, y, z$  coordinates refer to the strongest decrease in gray matter

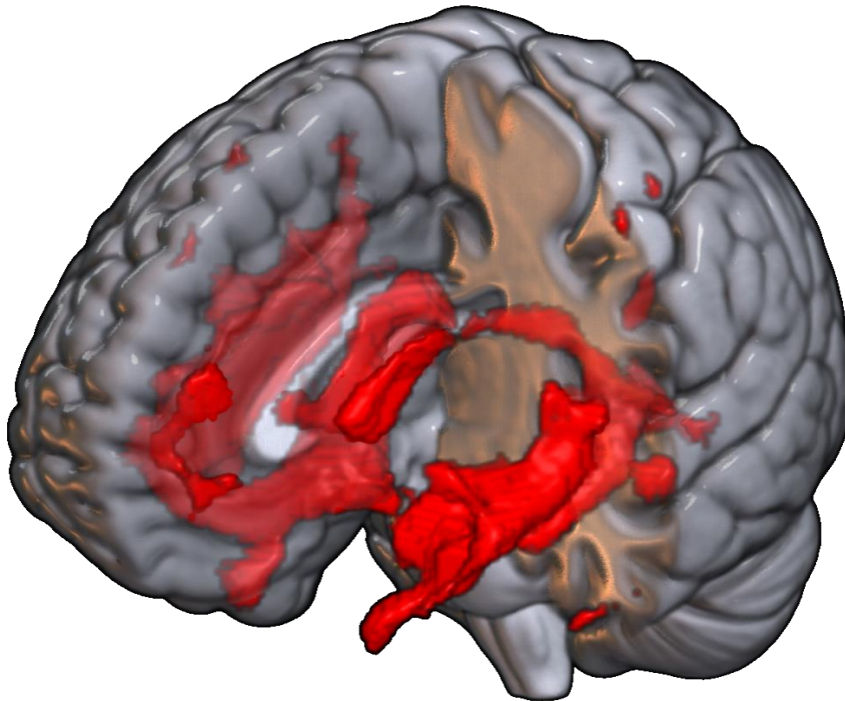


Figure 2: VBM Representation of the lesions of the atrophy of the PWAD Group > HC group,  $p(\text{corrFWE}) = .05, k=60$

## Behavioral results

### *Exposition sessions*

To illustrate subjects' differential number of sessions, we ran MWU tests for independent samples to compare PWAD with HC. Our criterion for weak familiarity was 75% of items with a SoFS score of 3. There is a significant difference in the number of sessions to reach this criterion between PWAD and HC for both music ( $W=61.0$ ,  $p<0.001$ ) and painting ( $W=103.5$ ,  $p<0.001$ ). Moreover, while using the criterion for familiarity-based recognition (75% of items with a SoFS score of 4) there is still a significant difference in the number of session to reach this criterion between the two groups for both music ( $W=17.5$ ,  $p<0.001$ ) and painting ( $W=57.5$ ,  $p<0.001$ )

### *Test session*

To assess the specificity of familiarity towards exposed items in PWAD, we ran a Wx test to compare the number of familiar target and distractors. While using the number of items triggering weak familiarity ( $SoFS<3$ ), the WX test reported a significant difference between target and distractors music ( $W=406$ ,  $p<0.001$ ,  $r=3.86$ ) and target and distractor painting ( $W=378$ ,  $p<0.001$ ,  $r=2.6$ ), as illustrated on Figure 3.

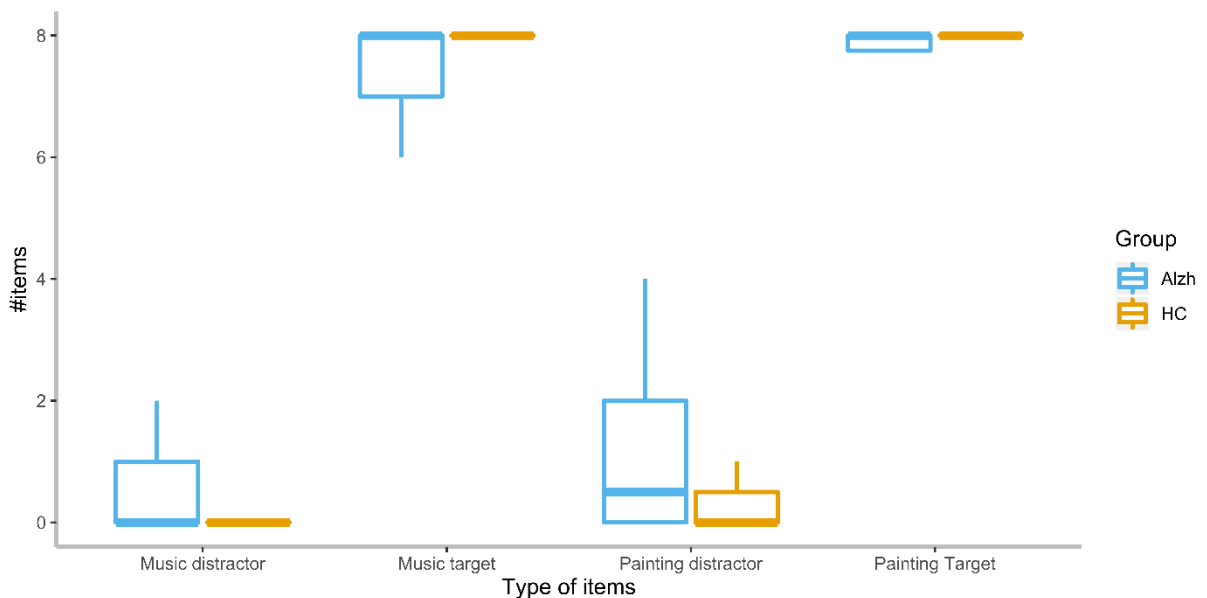


Figure 3 : Min, max, median, 1st and 3rd quartiles of the number of items considered as familiar ( $SoFS > 3$ ) at the test session depending on the group (Colorblind friendly colors)

These differences are also showing while using the number of items triggering familiarity-based recognition (SoFS > 4), as the number of target music is significantly higher than the number of distractor music ( $W=378$ ,  $p<0.001$ ,  $r=1.0$ ), and the number of target painting is also higher than the number of distractor painting ( $W=349$ ,  $p<0.001$ ,  $r=0.991$ ).

### *Long-term session*

After two months, the same analysis was carried out using a reduced sample of subjects ( $n=19$ ; please refer to Table 2). Again, there was a significant difference between target and distractor music both using a SoFS>3 ( $W=105$ ,  $p<0.001$ ,  $r=1.92$ ) or a SoFS>4 ( $W=190$ ,  $p<0.001$ ,  $r=1$ ). The same pattern appeared with paintings using a SoFS>3 ( $W=105$ ,  $p=0.002$ ,  $r=1.39$ ) and a SoFS>4 ( $W=136$ ,  $p<0.001$ ,  $r=1.00$ ).

### Predictive value of global neuropsychological assessment on performance

None of the correlations between cognitive scores from the BEC96 or MMSE and results at the test session were statistically significant in the PWAD group. Therefore, we used Bayesian statistics to test the null hypothesis, which is the absence of correlation, as not significant p-values cannot allow conclusion on either of the hypothesis. For this analysis, we used the Bayesian correlations proposed by Ly and Wagenmakers (2016; 2018).

We present the results for hypothesis testing. The null hypothesis ( $H_0$ ) postulates that there is no correlation between BEC96 results and the learning criteria. The two-sided alternative hypothesis ( $H_1$ ) states that there is a correlation between BEC96 results and the learning criteria. We chose to rely on the BEC96 test, which is an enhanced MMSE, and carries a strong score correlation with the latter in our PWAD sample ( $r=0.903$ ,  $p<0.001$ , 95%CI [0.80-0.95]). We chose to use this last assessment, because of a wider score range (/96 points) than the MMSE, and a stronger validation in our population (French native speakers, (Michel and Sambuchi, 2011)).

### Using a SoFS 3 as a learning criterion

While taking the SoFS 3 criterion for music, Figure 4 shows a positive moderate evidence for H0, specifically  $BF_{01}=3.26$ , which means that the data are approximately 3.3 times more likely to appear under H0 than under H1 ( $r = 0.148$ , Med = 0.134, 90% CI [-0.171, 0.944]). The same criterion for painting shows a positive moderate evidence for H0, specifically  $BF_{01} = 4.16$  ( $r=0.044$ , Med = 0.040, 90% CI [-0.263, 0.338]).

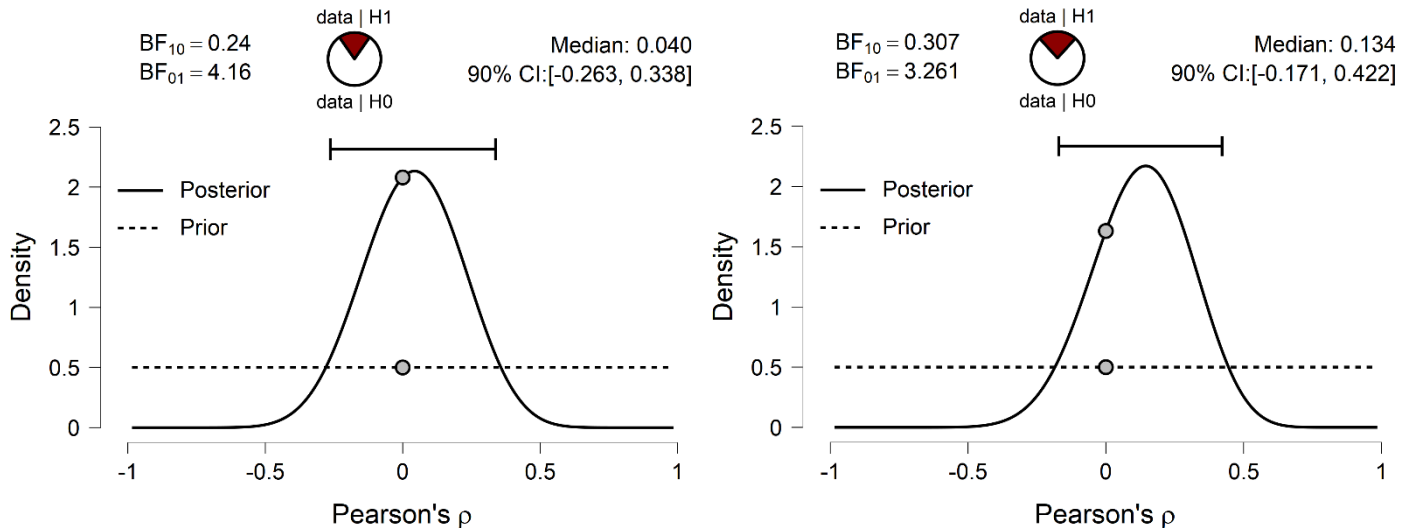


Figure 4: Bayesian correlations with Pearson's  $\rho$ . The probability wheel on top visualizes the evidence that the data provide for the two rival hypotheses. The two gray dots indicate the prior and posterior density at the test value (Dickey & Lientz, 1970; Wagenmakers et al., 2010). The median and the 95% central credible interval of the posterior distribution are shown in the top right corner. The left panel shows results for Music and the right panel shows the results for painting, both with a learning score of 3 (Both figures from JASP)

### Using SoFS 4 as a learning criterion

While correlating BEC96 scores with the SoFS 4, a positive yet anecdotal evidence ( $BF_{01}=3.261$ ) remains towards H0 for music ( $r=0.184$ , 90% CI [-0.136, 0.451]), as well as a positive yet anecdotal evidence ( $BF_{01}=2.38$ ) for painting ( $r=0.216$ , 90% CI [-0.106, 0.475]), Figure 5.

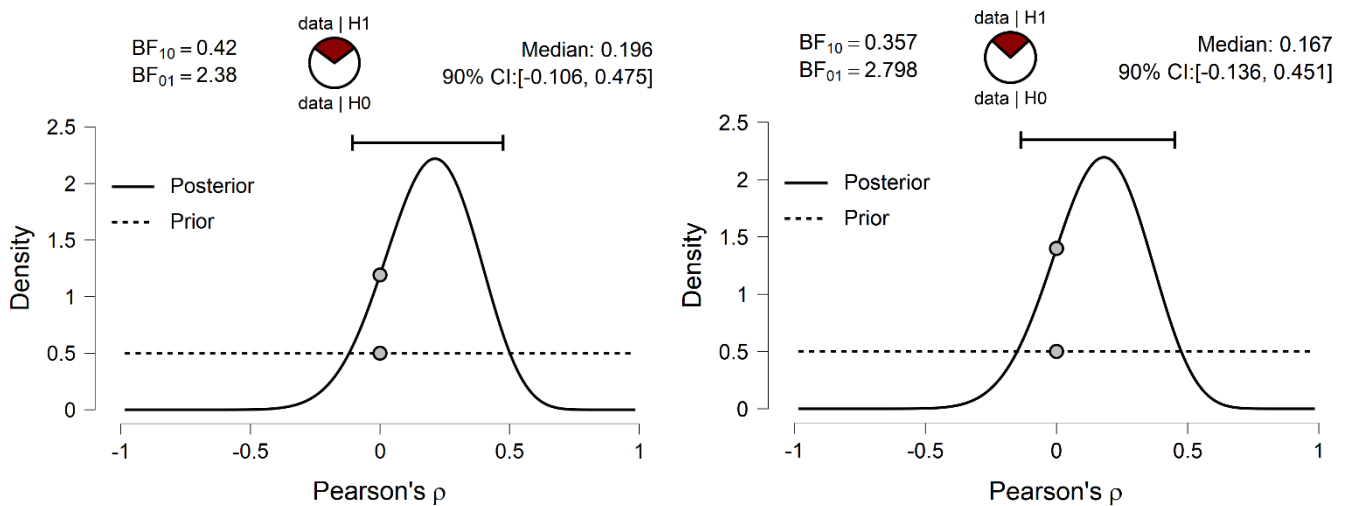


Figure 5 : Bayesian correlations with Pearson's  $\rho$ . The probability wheel on top visualizes the evidence that the data provide for the two rival hypotheses. The two gray dots indicate the prior and posterior density at the test value (Dickey & Lientz, 1970; Wagenmak Wagenmakers *et al.*, 2010). The median and the 95% central credible interval of the posterior distribution are shown in the top right corner. The left panel shows results for Music and the right panel shows the results for painting, both with a learning score of 4 (Both figures from JASP)

Predictive value of brain atrophy on performance

Finally, no result of interest was found while correlating brain areas that were hypothesized to be involved in both music and painting familiarity and brain atrophy, aside from marginal uncorrected correlation.

### Discussion

These results confirm few recent reports regarding the possibility to use familiarity to retrieve newly presented items in PWAD at a moderate to late stage after repeated exposure (Baird, Umbach and Thompson, 2017; Coppalle *et al.*, 2020). Here, we would like to discuss our findings, as well as how we were able to show them while most studies conclude in the impossibility (or at least the major difficulty) to use familiarity-based recognition in this population (Son, Therrien & Whall, 2002; Willems, Salmon & Van der Linden, 2008; Deason *et al.*, 2019).

Despite an important difference in the number of session necessary to learn the material, our subjects were able to use familiarity-based recognition to correctly retrieve recently learned items, and correctly reject never presented items. Before venturing further, we would like to stress the fact that most of our patients were more cognitively impaired than most of those studied in the literature studying recognition in AD ( $3 < \text{MMSE} < 24$ , with a mean score of 14.5, along with massive brain atrophy especially in the MTL).

One of the first clue to explain successful familiarity-based recognition in our sample is the encoding situation. As Willems *et al.* (2010) proposed with healthy subjects, one important parameter that influences non-episodic learning is the use of a non-analytic strategy. In their study, they showed that both mere exposure effect and familiarity-based recognition could be altered using an analytical strategy during the encoding phase, whereas they were above chance using a non-analytic strategy as predicted by anterior studies (Jacoby & Brooks, 1984; Willems & Linden, 2009). The design of our study allowed participants to rely on non-analytical strategies, as they were never told that there would be questioned about their knowledge of the items after presentation.

Moreover, the use of the SoFS (Coppalle *et al.*, 2020) helped rely on different cues to account for learning, which may easily be missed by relying solely on verbal answers that are typically used during analytical learning paradigms. Although they are novel to PWAD population, these results are supported by recent work on fast-mapping (Clark & Maguire, 2016) and similar types of learning in other populations with damages to the MTL (Guillery *et al.*, 2001; Pitel *et al.*, 2009). Even though we cannot ensure that the ones we observe rely on the same mechanisms, they may rely on preserved memory systems that are not evaluated in classical neuropsychological assessment. Our results advocate for this hypothesis, showing an absence of link between behavioral performance and the neuropsychological scores of our patients. This particular discrepancy between everyday life tasks and cognitive scores has already been showed for healthy subjects (Spooner and Pachana, 2006) as well as various brain pathologies (Heinrichs, 1990; Wilson, 1993; Silverberg & Millis, 2009; Weber, Goverover & DeLuca, 2019). Hence, even though the predictive value of neuropsychological assessment can be accurate for diagnosis, it cannot allow predicting people's abilities in their routine life.

In line with remote and recent works on the link between hippocampal integrity and episodic memory performance (Van Petten, 2004; Clark *et al.*, 2020), we could not show a clear correlation between the integrity of MTL and recognition performances at the exposition or test session either. Hence, we may ask which structures support familiarity in AD. Indeed, while studies did sometimes show heterogeneity towards results in the substructures of the MTL, one key point is largely agreed upon: partial MTL integrity is necessary to use familiarity based (rhinal cortices, (Bowles *et al.*, 2007; Barbeau *et al.*, 2013) or recollection-based (Hippocampus,(Bowles *et al.*, 2010; Schoemaker, Gauthier and Pruessner, 2014)) recognition (See Wolk *et al.* 2011 for an elegant early demonstration of this anatomic-cognitive

dissociation). To discuss this matter, we will rely on neurocognitive models and compare our outcome to their prediction.

As our results show, it takes longer for PWAD than for HC to reach familiarity-based recognition. However, the other interesting result is that PWAD must pass through the sense of familiarity (Score of 3 on the SoFS) to finally reach recognition, whereas HC “jump” straight from the absence of knowledge to recollection as expected. This gradual change may prove hard to fit in the classical dual process model (Yonelinas, 2002; Eichenbaum *et al.*, 2007), but rather advocates for the more linear memory models. These last models, such as signal-detection theory (Hayes *et al.* 2017; Heathcote 2003), which have been hypothesized by Squire (2007) and partially verified by Song *et al.* (2011), postulate that memory systems do not differ qualitatively but rather quantitatively. From this perspective, our data suggest that it may be true from implicit mere exposure effect to explicit familiarity-based recognition. Of course, another way to look at these data could be to consider that PWAD just need more time to switch from a system to another, whereas subjects with unharmed MTL directly switch to episodic memory after one presentation. This hypothesis involving communication between memory systems, as advocated by serial models (Tulving & Gazzaniga, 1995; Henson & Gagnepain, 2010; Eustache, Viard & Desgranges, 2016), will also be discussed.

A model that fits our data has been developed by Henke (2010). According to the author, the encoding process is the most important parameter to understand memory systems. From her perspective, the hippocampus is involved whenever rapidly encoding flexible and associated information. To rapidly encode unitized items, we would need parahippocampic gyri for familiarity, and neocortex for priming. Finally, there would be a way to slowly encode information by repetition using the basal ganglia for procedural memories, and neocortex for semantic information. As an example, involving repeated exposure to unitized items, Stark *et al.* (2002) conducted two experiments among hippocampal amnesic patients to clarify which learnings are still possible, by asking subjects to learn single or paired items. In the first experiment, they showed that after one presentation, patients’ performances were strongly impaired compared to healthy controls for both conditions. In the second experiment, however, after 8 presentations of the two conditions, patients’ recall performances for both paired and single items were about the same level as healthy controls performances after one presentation. These results are not without recalling those from the present study and would support the possibility to encode items using repeated exposition, even with massive alterations to the MTL. In line with Henke and other researchers (Anderson & Craik, 2006; Howard *et al.*, 2008), we

propose that neocortical acquisition of redundant and invariant information is possible without the involvement of brain area typically implicated in recognition-based memory.

Some other authors have been providing data to support Henke's model (Smith, Urgolites, Hopkins, & Squire, 2014; Warren, Tranel, & Duff, 2016), and it very well fits the description of amnesic people being able to learn new information through repeated exposure (like H.M or the children described by Vargha-Khadem, also see Verfaellie, Koseff, & Alexander, 2000; Stark *et al.*, 2002). This also explains why amnesic subjects, while tested on laboratory settings involving rapid acquisition of unmeaningful material, tend to fail these tests. From this model, it makes sense how only repeated exposition to stimuli in a non-analytical context could provide the results we are showing, and why they are different from the ones typically provided by classical paradigms of analytical treatment of items with few presentations. Hence, a distinction can be drawn between a rapidly acquired perceptive-based familiarity using the perirhinal cortex, and a slowly acquired semantic-based familiarity using the neocortex. This hypothesis is also supported by a recent modelization work: the PM/AT Model (Reagh & Ranganath, 2018). According to the authors, there would be two main axis accounting for learning, a posterior median axis (PM) including temporal cortex, anterior fusiform cortex, the amygdala and the lateral orbitofrontal cortex, and an anterior temporal (AT) axis, including the perirhinal, retrosplenial, posterior cingulate, medial parietal and ventrolateral parietal cortex. The PM axis would be recruited for situational semantic memory (which would relate to a SoFS of 4), and the AT axis would be related to item semantic, rather linked with perceptual memory, which may account for a SoFS of 3.

Considering all these modelizations, most unexplained memory phenomenon observed in patients with extensive MTL damages can be attributed to a different system than the episodic memory, as it had been previously proposed (Eichenbaum, 2004). This system -or these systems- are used whenever no specific encoding effort is deployed (or to say otherwise, whenever a non-analytic strategy is deployed (Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010)). However, it has yet to be precisely described in a consensual model. From a neuropsychological perspective, elements from all these models have been gathered to be included in a broader framework that takes most of its data from PWAD (Bastin *et al.*, 2019). This last model helps understanding the results we have obtained, although it focuses on visual memory, and still involves rhinal cortices for a large part to sustain familiarity, which is not coherent with the atrophy profiles of our subjects (which matches the general atrophy profile of AD (Vallet *et al.*, 2017)). According to this model, a novelty is the distinction between familiarity judgments

based on semantic memory and the subjective feeling of familiarity, closer to perceptual memory. Although it is possible for primed information not to trigger familiarity (Levy *et al.*, 2004), some familiarity could be partially relying on perceptual features (Yonelinas, 2002). The difference between “semantic” and “perceptual” familiarity would be the attribution of fluency to the prior occurrence of the stimulus (via the attribution top-down system, (Whittlesea & Williams 2000)). As such, the SoFS of 3 could be a mark of the “perceptual” fluency, and the SoFS of 4 could sign “semantic” fluency, with attribution to a prior occurrence thanks to top-down modulation (Hence the wrong context sometimes attributes to exposed items, while the familiarity is clearly assessed).

Overall, our data advocates for a couple of points:

- 1) PWAD can use familiarity-based recognition to account for new learnings even with extensive damages to the MTL, which means that intact parahippocampal gyrus is not necessary to rely on familiarity, at least for non-verbal visual and auditory stimuli, contrary to previous research (Barbeau, 2013, Willems *et al.*, 2002;2008). This ability is not related to AD severity as revealed by classical neuropsychological assessment.
- 2) There is a stochastic independence between recollection and familiarity, which could be translated by an independent system sustained by the hippocampus that is used specifically for episodic memory, as previously shown in AD and other hippocampal amnesia (Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Aggleton, Brown and Wan, 1999; Scoville and Milner, 2000; Ranganath *et al.*, 2004). This system can be altered without necessarily impairing familiarity.

However, further work is still needed to answer remaining questions such as

- 1) Besides episodic memory, our data does not allow to draw a clear line between other memory systems, especially implicit and explicit memory (Rugg & Curran 2007; Eichenbaum 2007), as the progressive increasing on the SoFS may translate to a ascension in the memory models hierarchy (Henson & Gagnepain, 2010), to a shift in encoding settings (Henke, 2010), or to a continuity in the strength of the memory trace (Song *et al.*, 2011).

- 2) If not for the MTL, which brain areas are responsible for familiarity-based learning in PWAD? Functional MRI studies may be able to answer this question, and to add information to our understanding of human memory.

# Discussion générale

## Résumé de nos résultats et objectifs de la discussion

Les différentes études présentées nous ont permis de faire la démonstration d'un apprentissage à long-terme d'informations nouvelles chez des malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère. Tous les patients présentant une maladie d'Alzheimer et qui ont participé à notre recherche ont été diagnostiqués en utilisant les critères NINCDS-ADRDA par des médecins et ce diagnostic a été confirmé par un bilan neuropsychologique. Cela nous permet de proposer l'hypothèse qu'ils sont parvenus à ces apprentissages malgré des performances en mémoire épisodique effondrées et des dommages importants au lobe temporal médian. Nous avons d'ailleurs pu confirmer ces lésions grâce à l'étude 4.

Malgré ces troubles cognitifs et ces lésions, des capacités d'apprentissage se traduisent par une augmentation progressive du sentiment de familiarité pouvant aller jusqu'à la reconnaissance sans hésitation envers des items récemment exposés comparé à des items nouveaux. Plus précisément, nous avons pu révéler une augmentation du sentiment de familiarité allant jusqu'à la reconnaissance pour des peintures (étude 1, 2 et 4), des extraits de musique sans paroles (étude 1), et des extraits de chansons (étude 3 et 4). Nous avons pu confirmer la spécificité de l'encodage de ces items en comparant leur familiarité à celle pour des items inconnus et jamais présentés, et ceci malgré leurs proximités structurale et sémantique. En revanche, la présentation de nouvelles informations verbales n'a pas permis de montrer une augmentation du sentiment de familiarité aussi marqué, en particulier car le score n'atteignait généralement pas la reconnaissance, comme nous avons pu le montrer avec de court poèmes (étude 1) et des paroles de chansons (étude 3).

Prenant en compte ces résultats, qui vont à l'inverse de ce que la quasi-totalité des études présentent habituellement, nous proposons de nous interroger sur les raisons qui ont permis de les révéler avant de les confronter aux modèles et théories de la mémoire, pour préciser la nature des phénomènes que nous avons pu objectiver. Nous présenterons ensuite une modélisation de la familiarité cohérente avec ces modèles, pour finir par des réflexions d'ordre plus général sur le statut de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer et des aspects sociaux qui ont pu guider la recherche et possiblement orienter la représentation de cette maladie par les différents acteurs qui y sont confrontés.

## Une méthodologie expérimentale, clinique et écologique

Dans un premier temps, nous souhaitons émettre un certain nombre d'hypothèses pour expliquer les raisons pour lesquelles nous avons été en mesure de montrer qu'il y existe un apprentissage de nouvelles informations, révélé par l'augmentation de la familiarité chez les patients qui ont participé à nos travaux, alors que la très grande majorité des recherches rapporte l'impossibilité de ce type d'apprentissage.

### *Elargir le spectre des réponses possibles*

Tout d'abord, une particularité de nos paradigmes tient en la méthode que nous avons utilisée pour rendre compte de la modification comportementale face aux items, avec l'utilisation de l'échelle du sentiment de familiarité (SoF). Cette échelle prend effectivement en compte les réponses verbales et comportementales de sujets lorsqu'ils sont interrogés sur la familiarité qu'ils ont envers un stimulus. En effet, il peut être difficile chez des personnes avec des troubles cognitifs massifs de s'appuyer exclusivement sur des réponses de type « oui/non » pour rendre compte d'une récupération en mémoire, comme c'est le cas dans les paradigmes expérimentaux classiques. Cela est dû d'une part aux troubles du langage inhérents à cette maladie, et d'autre part aux hésitations qui peuvent mettre en difficulté la validité d'une réponse (Weintraub, Wicklund and Salmon, 2012). C'est la raison pour laquelle nous nous sommes également appuyés sur des observations comportementales, en plus des réponses verbales (bouger la tête, fredonner, s'exclamer « ah ! » pendant l'écoute, etc.).

Nous avons intégré à l'échelle du SoF un score représentant l'hésitation (Score de 3), afin de rendre compte de ce phénomène souvent observé chez les personnes avec maladie de type Alzheimer (PMTA) dans la vie de tous les jours (Lee and Barkat-Defradas, 2014). C'est d'ailleurs en partant des comportements observés chez ces patients que nous avons construit cet outil. En effet, les phénomènes d'apprentissage qui avaient été observés et documentés par un reportage dès 2012<sup>9</sup> étant considérés comme impossibles en vertu des modèles de mémoire, nous avons donc choisi de nous appuyer sur ces observations cliniques de terrain plutôt que sur les outils d'évaluation déjà existants. Par exemple, l'hésitation/l'incertitude n'a été que très peu étudiée dans le domaine de la mémoire, et uniquement à travers le langage et la fluence (Merlo and Barbosa, 2010), en particulier chez des individus bilingues (O'Brien *et al.*, 2007). De fait, elle semble ne pas avoir acquis un statut en tant que phénomène relevant d'un processus

---

<sup>9</sup> Film Atelier chant 2012 : <https://www.youtube.com/watch?v=z8vPk-DbADo>

mnésique, et est plus fréquemment perçue exclusivement comme révélant d'une mobilisation de la mémoire de travail pour la récupération phonologique (Jeffries and Everatt, 2004).

Cependant, malgré cet intérêt et cette préoccupation pour la prise en compte de réponses reflétant l'hésitation dans notre échelle de mesure, nous souhaitons rappeler que pour la grande majorité des patients de nos études, les réponses verbales franches (oui/non) étaient suffisantes en elles-mêmes pour rendre compte de la récupération, que ce soit l'absence de connaissance à la première séance (« non, je ne connais pas ») comme la reconnaissance certaine aux dernières (« ah oui, ça je connais ! »). Ainsi, malgré la sévérité des troubles cognitifs de beaucoup de nos participants, seuls certains patients, dont les troubles du langage étaient vraiment très massifs, ont bénéficié d'un codage comportemental. Cette « facilité » des réponses claires et franches de la part de nos populations de patients était plutôt inattendue, car nous anticipions davantage de difficultés et d'incertitudes dans les réponses en choisissant délibérément de nous focaliser sur des patients avec un syndrome amnésique majeur.

### *Un cadre écologique, proche de la vie de tous les jours*

Le cadre dans lequel les séances d'exposition ont été réalisées a certainement joué un rôle important dans le succès de l'apprentissage. Ces séances ont été réalisées en individuel dans un environnement familier (une pièce d'atelier). Cela a permis de maintenir l'attention des participants sur les stimuli, en évitant les distractions liées à d'autres personnes ou à un endroit inconnu. Mais surtout, il semble que ce soit le nombre de répétitions qui soit un facteur fondamental pour montrer l'augmentation du sentiment de familiarité chez les PMTA. Dans la plupart des études, les stimuli sont présentés avec un maximum de 4 essais, ce qui est suffisant pour produire uniquement l'émergence d'une réponse de familiarité (codée par un score de 3 à l'échelle du SoF), ou éventuellement un effet de préférence (*Mere Exposure Effect*), mais pas suffisant pour une réponse de reconnaissance claire. Stark *et al.* (2002) avaient déjà étudié chez des patients avec amnésie hippocampique la possibilité d'apprentissage par répétition d'items visuels. Leurs résultats montrent que les performances en reconnaissance des patients se normalisaient avec celles des sujets contrôles après 8 présentations (i.e. elles étaient alors équivalentes aux performances des sujets contrôles après une seule présentation). Ces résultats sont également rapportés dans l'étude de cas de Baird *et al.* (2017), dans laquelle les auteurs ont proposé des séances individuelles d'exposition à une chanson nouvelle à un malade d'Alzheimer à un stade sévère. Comme dans nos études, le patient a pu reconnaître la chanson et en apprendre certaines phrases mélodiques.

Ainsi, ce type de paradigme offre la possibilité d'un apprentissage incident, par exposition répétée, sans consigne d'encodage. Cet apprentissage par répétition, bien que moins étudié que l'apprentissage volontaire permet un encodage d'informations tout au long de la vie (Marsick and Warkins, 2001), pour un large panel d'information allant du langage (Beaunieux, Lebreton and Giffard, 2003) aux normes sociales (Webb, Newton and Chang, 2013), en passant par des informations sémantiques (Vargha-Khadem *et al.*, 1997; Henke, 2010), offrant ainsi une possibilité d'encodage en mémoire explicite sans volonté d'apprentissage. Pourtant, les phénomènes d'apprentissage incident sont quasi-exclusivement traités à travers la mémoire implicite dans la littérature expérimentale (à l'exception du fast-mapping, voir Encart 2), que ce soit par le priming (Lustig and Buckner, 2004; Ballesteros, Mayas and Reales, 2013) ou l'effet de simple exposition (Willems and Linden, 2009; Inoue, Yagi and Sato, 2018). Cela est certainement dû aux difficultés méthodologiques qu'ils impliquent pour travailler sur la mémoire explicite, à savoir un grand nombre de répétitions souvent sur plusieurs jours -voire plusieurs semaines- et le contrôle du traitement cognitif de l'information (Beaunieux, Lebreton and Giffard, 2003). En effet, une situation expérimentale de laboratoire ou de bilan neuropsychologique implique quasi-exclusivement un traitement analytique des stimuli (Besson *et al.*, 2015), qui ne permet pas de révéler les phénomènes d'apprentissage que nous avons montré.

En nous référant aux conditions dans lesquelles les observations d'apprentissages de chants nouveaux avaient été conduites par l'équipe de l'EHPAD des Pervenches, nous avons supposé que leur succès reposât précisément sur la possibilité d'induire des conditions d'encodage incident. La musique fait en effet partie des stimuli que nous pouvons apprendre sans y porter attention (c'est le cas notamment de l'apprentissage incident de la musique « de fond » (Smith, 1985; North and Hargreaves, 1995)). Dès lors, l'une de nos hypothèses explicatives a porté sur le mécanisme d'apprentissage incident et que nous avons proposé suite à l'étude des patients amnésique hippocampiques présentés dans le Chapitre 1 (Baddeley, Vargha-khadem and Mishkin, 2001; Schmolck *et al.*, 2002; Carlesimo *et al.*, 2007; Clark and Maguire, 2016; Tulving *et al.*, 2016). Son principe repose sur la possibilité de l'encodage et du stockage de l'information par exposition répétée, sans volonté d'apprentissage, dans un contexte écologique proche de la vie de tous les jours (Kitchener, Hodges and McCarthy, 1998; Baddeley, Vargha-khadem and Mishkin, 2001; Spiers, Maguire and Burgess, 2001; Manns, Hopkins and Squire, 2003).

Cependant, les résultats que nous avons obtenus questionnent les modélisations de la mémoire présentées aux Chapitres 1 et 2. Dans la partie suivante, nous mettrons nos résultats à l'épreuve de ces modèles, pour tenter d'en faire une critique et de proposer une nouvelle modélisation qui pourrait inclure les phénomènes révélés par nos études.

## L'apprentissage dans la MA à l'épreuve des conceptions de la mémoire

*Un continuum (signal detection theory) ou deux processus distincts (dual process theory) ?*

En se fondant sur les résultats de modification progressive du SoF chez nos sujets, nous pouvons proposer l'hypothèse d'un continuum dans la qualité de la trace mnésique (Moscovitch *et al.*, 2016), ou de la fluence (Bastin *et al.*, 2019) qui conduit les patients à progressivement moins douter de leur réponse (comme illustré par le passage d'un Score de 3 à un score de 4 à l'échelle du Sentiment de familiarité). La totalité du continuum commencerait par une augmentation de l'intérêt et de l'appréciation (passage d'un score de 1 à un score de 2), supportés par l'effet de simple exposition, bien documenté dans la maladie d'Alzheimer pour les images et les musiques (Winograd *et al.*, 1999; Halpern and O'Connor, 2000; Willems, Adam and Van der Linden, 2002; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008; Deason *et al.*, 2015, 2019). Nos résultats confirment un effet de simple exposition possible même à des stades avancés, mais avec une tendance à nécessiter une ou deux séances de plus que pour les sujets sains (c'est-à-dire entre 3 et 4 séances chez nos patients). Le passage d'un score de 2 à un score de 3 témoignerait d'une augmentation progressive de la fluence, sans pour autant atteindre le seuil de détection suffisant pour une réponse certaine, ce qui expliquerait la présence d'hésitations dans la réponse. Ce type de réponse n'est que peu étudié dans les recherches sur la mémoire, et nous avons décidé de l'appeler *sense of familiarity*<sup>10</sup> (ou sentiment de familiarité) en raison de son statut incertain, mais du sentiment qu'il pourrait correspondre à une trace mnésique (de Haan and Newcombe, 1991; Son, Therrien and Whall, 2002; Groussard *et al.*, 2019). Cependant, son statut incertain laisse progressivement place à la certitude (Score de 4). Il s'agit alors vraisemblablement du phénomène de reconnaissance fondé sur la familiarité (ou *familiarity-based recognition* (Yonelinas, 1994, 2001)), tant il en partage toutes les caractéristiques.

Ce phénomène est tout à fait explicable en se fondant sur la *signal detection theory*, et pourtant l'absence de contexte ou le contexte erroné donné par le patient quant à la situation d'encodage du stimulus est davantage en faveur d'une dissociation de la nature mnésique de la

---

<sup>10</sup> Le mot « *sense* » n'a pas de traduction exacte en Français, mais illustre un phénomène entre la sensation, l'impression, et le sentiment. Il nous a semblé le plus adapté pour rendre compte du comportement que nous observons, quelque chose de l'ordre d'une métacognition incomplète sur son rapport à la connaissance.

familiarité et de la recollection. Prenant en compte ces considérations, le modèle de *dual process signal detection theory* (Yonelinas, 2002; Yonelinas *et al.*, 2010) semble être le plus approprié pour expliquer nos résultats, bien que nous n'ayons pas d'information sur le continuum lié à la recollection (les scores de 5 et de 6 de notre échelle du SoF).

### *La mémoire fondée sur le type d'encodage*

Le modèle d'Henke (2010) présenté au chapitre 2 permet d'expliquer les résultats d'apprentissage obtenus par les patients amnésiques hippocampiques (Stark, Stark and Gordon, 2005), comme pour les enfants souffrant d'amnésie développementale (Vargha-Khadem, 1997), et semble donc pouvoir être adapté pour expliquer nos résultats. Dans ce modèle, la plupart des phénomènes d'encodage mnésiques non-épisodiques passent par des systèmes parallèles à l'hippocampe. Il est possible en s'y référant d'expliquer le pattern d'apprentissage que nous avons révélé chez les PMTA. Le passage d'un score de 1 à un score de 2 à l'échelle du SoF est attribuable au priming, à travers l'effet de simple expositions (Figure 30) qui peut être mobilisé rapidement, comme montré par de nombreuses études sur la maladie d'Alzheimer (Winograd *et al.*, 1999; Halpern and O'Connor, 2000; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008; Willems and Linden, 2009).

Le score de 3 à l'échelle du SoF est plus long à atteindre que le précédent mais néanmoins plus rapide que le 4. Il marquerait ce qu'Henke considère comme de la familiarité (Figure 30), qui serait sujette à hésitation au niveau de la réponse comportementale, et apparaît entre la 3<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> exposition en moyenne selon nos études, avec du matériel musical et pictural. Cette hypothèse pourrait aller dans le sens d'un système perceptif de reconnaissance légèrement plus lent que les sujets sains. Enfin, après un nombre conséquent d'expositions, les patients pourraient finalement atteindre le score de 4, qui correspond à un encodage en mémoire sémantique (Figure 30). La principale controverse que nous pouvons opposer à ce modèle est l'implication du cortex parahippocampique pour atteindre la familiarité (SoF 3). En effet, nous avons pu montrer à travers l'étude 4 que nos patients présentaient de lourds dommages au niveau de cette structure, ce qui rend théoriquement impossible son utilisation pour former le phénomène de familiarité. Nous pourrions envisager que certaines parties de cette structure soient encore mobilisables, ce qui expliquerait pourquoi le passage à un score de 3 est plus long que chez les sujets sains, mais cette hypothèse nous paraît difficile à envisager au regard des travaux montrant qu'une perte de volume de 35 à 50% rend impossible l'utilisation des

structures du LTM pour encoder de nouvelles informations (Bowles *et al.*, 2007, 2010; Smith *et al.*, 2014).

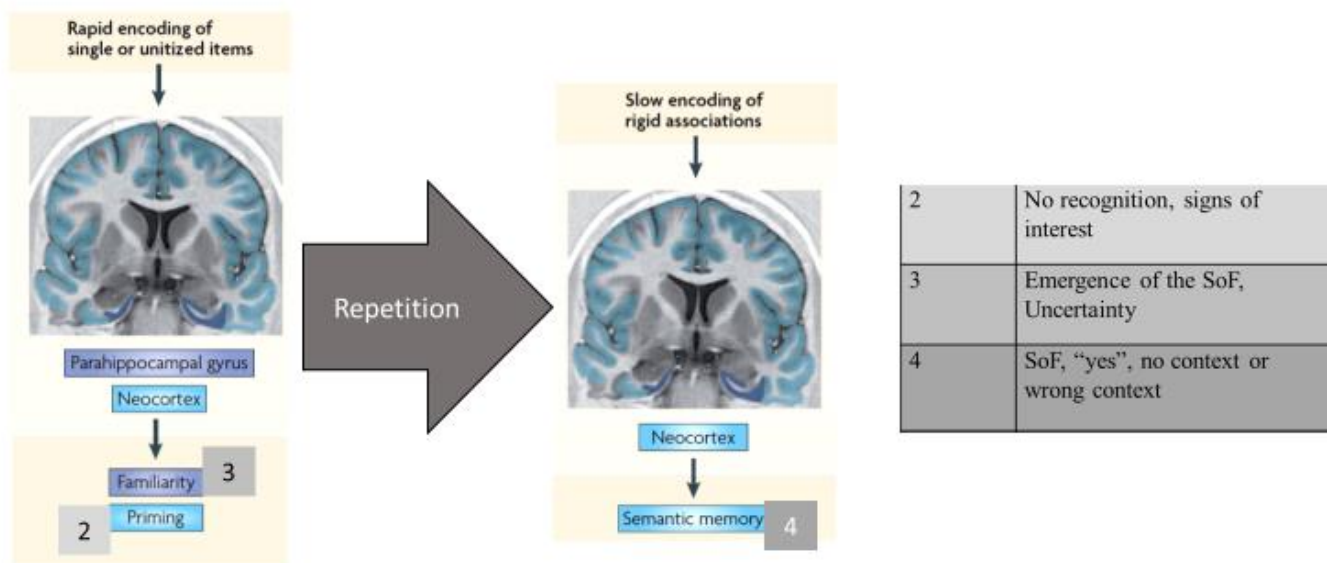


Figure 30: Modèle de mémoire de Henke (2010), avec les comportements prédits codés par l'échelle du sentiment de familiarité

### ***La mémoire fondée sur l'interaction entre systèmes***

Selon le modèle PIMMS (Henson and Gagnepain, 2010) également présenté au chapitre 2, la familiarité est le mode de récupération des informations stockées en mémoire sémantique, et est supportée par le cortex périrhinal (Figure 31). En revanche la mémoire implicite, révélée par l'effet de simple exposition et le priming témoigne d'une mobilisation de la mémoire perceptive (ou PRS si l'on s'en réfère au modèle SPI de Tulving, 1985 ; 1995), et serait supportée par le cortex occipito-temporal sans implication du LTM. Ici, seule la mémoire épisodique nécessite l'intégrité de l'hippocampe, comme dans la plupart des autres conceptions contemporaines de la mémoire humaine. Ce modèle propose la possibilité de hiérarchiser la qualité de la trace mnésique allant de la mémoire perceptive à la mémoire épisodique en passant par la mémoire sémantique, tout comme dans le modèle SPI de Tulving. Cependant, une autre caractéristique intéressante du modèle PIMMS est la conception de systèmes de mémoire comme interagissant en permanence entre eux dans des boucles de prédictions et de correction des erreurs de prédiction. La prise en compte de ces mécanismes dynamiques de *feedback* et *feedforward* pourrait en partie expliquer les scores de 3, comme un conflit entre les deux mécanismes (Gagnepain *et al.*, 2008). Sur la base de nos résultats, et en prenant en compte la *signal detection theory*, le score de 3 serait issu d'une compétition entre une prédiction

ascendante positive (ce qui devrait provoquer la reconnaissance), et une erreur de prédiction descendante (lorsque la force du signal de la trace mnésique n'est pas assez marquée) non arbitrée. Lorsque les prédictions seraient suffisamment robustes pour ne plus être mises en défaut par les erreurs de prédictions, nous pourrions alors observer les scores de 4 à l'échelle du SoF.

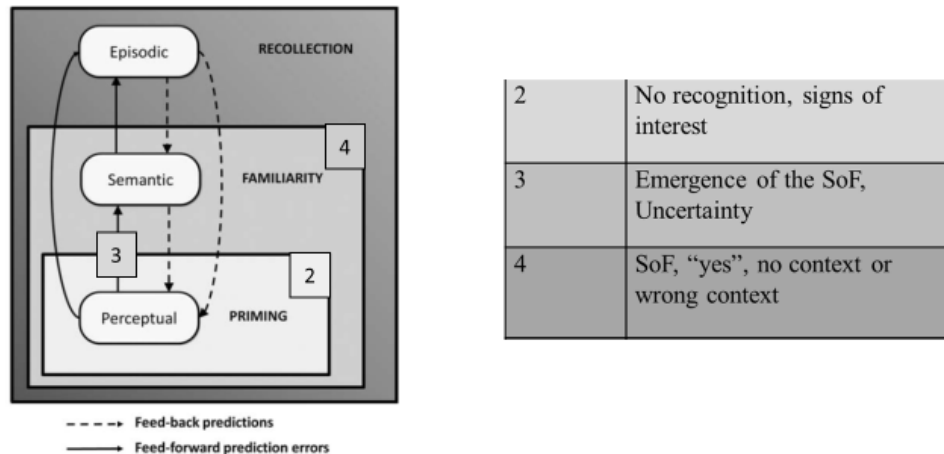


Figure 31 : Modèle PIMMS (2010), avec les comportements prédits codés par l'échelle du sentiment de familiarité

### *Deux grandes façons de mobiliser la mémoire déclarative*

Un autre modèle pouvant expliquer nos données est le PM/AT (Chapitre 1) proposé par Ritchey, Libby et Ranganath (2015). Pour rappel, ce modèle propose que deux axes principaux seraient impliqués dans la mémorisation, et agiraient comme le support de deux grands systèmes : le traitement des données perceptivo-sémantiques lié aux entités (AT) et la sémantique dite situationnelle, liée au contexte (PM).

Une des particularités de ce modèle réside dans sa prise en compte des structures en dehors du LTM, bien qu'il ne cherche à modéliser que la mémoire déclarative. Il est possible d'émettre l'hypothèse que l'axe AT serait responsable de l'encodage et de la récupération des informations donnant lieu à un score de 4 sur l'échelles du SoF, en traitant musiques et peintures comme des entités uniques. La mobilisation de l'axe PM donnerait lieu à l'encodage des données contextuelles, dont la récupération des patients est dépourvue (Reagh and Ranganath, 2018). Pour récupérer une mémoire épisodique complète à l'aide de la recollection, les deux axes auraient besoin d'être mobilisés conjointement, ce qui n'est pas sans rappeler le modèle

*BIC* (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2007) présenté au Chapitre 1, postulant l'implication conjointe de la voie du *Quoi* et du *Où* afin d'aboutir à une récupération du souvenir.

Cependant, une autre particularité de PM/AT réside dans son hypothèse d'acquisition des informations en mémoire : Les deux axes procéderaient par extraction des régularités environnementales, en référence à des informations déjà stockées en mémoire. En cela, il intègre la notion de support de connaissances anciennes dans la création de nouvelles connaissances, qui est un mécanisme supposé permettre l'apprentissage chez les patients amnésiques (Butters, Glisky and Schacter, 1993; Patterson, Nestor and Rogers, 2007; Delhay et al., 2019).

Nous pourrions ainsi déduire que seul l'axe PM est altéré chez les malades d'Alzheimer, mais qu'ils pourraient garder la possibilité d'encoder des informations nouvelles par l'exposition à des régularités environnementales (comme les musiques ou les peintures), avec l'appui sur des connaissances structurales et conceptuelles stockées.

### *Une vision intégrative de la mémoire*

Comme nous l'avons présenté dans le Chapitre 2, le modèle de Bastin *et al.*, (2019) propose une intégration d'une grande partie des modèles de mémoire des 30 dernières années pour en faire une synthèse appuyée sur les données d'imagerie et la maladie d'Alzheimer. Nous pouvons donc y apposer nos réflexions portant sur une partie des modèles présentés précédemment. Cependant, il est également possible de les compléter au regard de certains éléments nouveaux (Figure 32). C'est notamment le cas pour la fluence perceptive, que nous avons évoquée au chapitre 2 à travers les théories sur la détection du signal (Banks, 1970; Yonelinas, 1999; Zoppelt *et al.*, 2003; Hayes *et al.*, 2017). Notre compréhension de la notion de fluence nous conduit à postuler que les effets de priming (score de 2 sur l'échelle du SoF) seraient conséquents à un mode particulier de récupération lié au type de traitement non-analytique de l'information comme le proposent Kelley et Jacoby (1996). Ce traitement serait possible chez les PMTA (et les sujets sains) sans aucune récupération consciente du stimulus (Verfaellie, Keane and Johnson, 2000; Giffard *et al.*, 2001; Willems, Salmon and Van der Linden, 2008).

Il est également possible de faire l'hypothèse, sur la base de ce modèle, que le système central de représentation pourrait ne pas être mobilisé, ou mobilisé de façon erronée chez nos patients, comme en témoigne l'impossibilité de récupérer des informations (Figure 32). Bien entendu, le système de représentations relationnelles, mobilisant l'hippocampe, ne pourrait pas

non plus contribuer à l'apprentissage pour la même raison que pour le système précédent, mais aussi en raison des lésions massives à l'hippocampe chez les malades d'Alzheimer (Veitch *et al.*, 2019).

Cependant, notre observation des scores de 3 et de 4 chez les patients pourrait aisément être intégrée à ce modèle, car les auteurs ont pris soin de distinguer *feeling of familiarity*, supporté par la fluence (ou l'heuristique de fluence), et *Explicit judgement of familiarity*, supporté par l'attention top-down et le niveau d'attribution et d'attention (Figure 32). L'heuristique de fluence correspond à la communication entre le système central des entités, et le système d'attribution, afin de donner le sentiment que le stimulus n'est pas nouveau, et qu'il pourrait donc être connu. L'attention top-down, supportée par le cortex pariétal dorsal, fait coïncider le signal de fluence avec des capacités métacognitives pour attribuer une décision au signal de fluence (je connais/je ne connais pas). Cependant, ils intègrent l'hypothèse selon laquelle les patients amnésiques (en particulier les enfants) pourraient, suite à de nombreuses erreurs mnésiques, *désapprendre* partiellement l'heuristique de fluence (Geurten, Lloyd and Willems, 2017), de sorte qu'ils douteraient de leur familiarité. La conséquence serait la nécessité d'une fluence beaucoup plus élevée pour exprimer un sentiment de familiarité. Le jugement explicite de familiarité, quant à lui, serait sous-tendu par des ressources attentionnelles portées au sentiment de familiarité afin de récupérer les informations et indices en mémoire liés au stimulus, cela pour éviter les fausses reconnaissances par exemple (Millar *et al.*, 2018).

En effet, Bastin et collaborateurs postulent que toutes les formes de familiarités pourraient ne pas être impactées par des dommages au niveau du cortex périrhinal, mais seulement la familiarité *discriminante*. Cette dernière permet de distinguer des items avec des caractéristiques structurales très proches. Néanmoins, nos résultats de l'étude 2 semblent entrer en conflit avec cette proposition, dans la mesure où les distracteurs que nous avons utilisés étaient très proches des items exposés

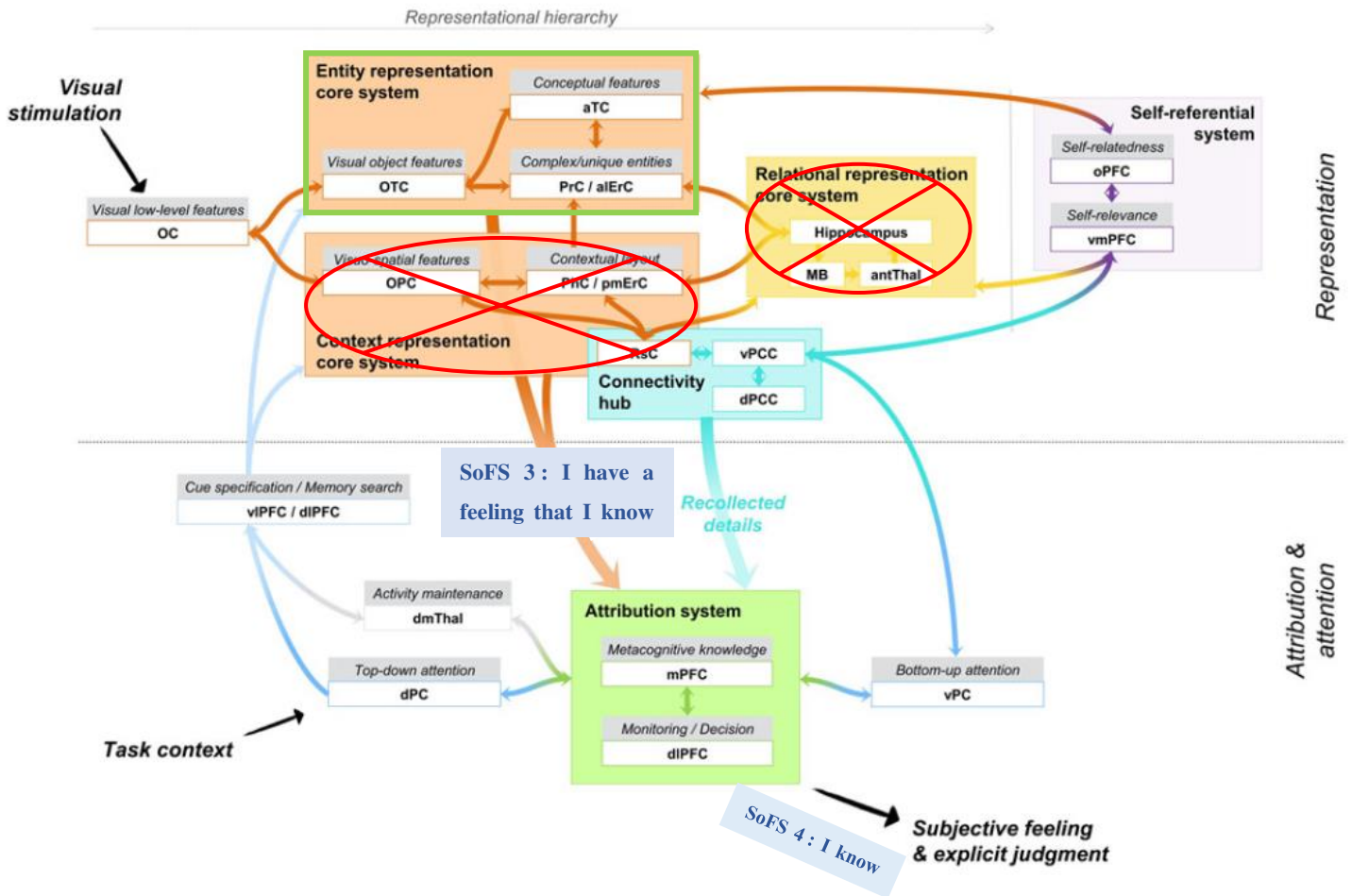


Figure 32 : Modèle de mémoire intégratif de Bastin et al. (2019), avec les comportements prédits codés par l'échelle du sentiment de familiarité

### Une synthèse à la Normande sur la nature de la familiarité

A travers notre revue des différentes conceptions de la mémoire d'hier et d'aujourd'hui, nous avons pu identifier que seul un certain nombre d'éléments coïncident avec nos résultats. A la question : *Est-il possible de rendre compte de nos résultats avec un modèle plutôt qu'un autre ?* Fidèles à la maxime Normande, nous répondrons : p'tête ben qu'oui, p'tête ben qu'non !

### Familiarité et émotion

Tout d'abord, nous pouvons nous interroger sur la nature émotionnelle de la familiarité, comme relevé dans le cas du syndrome de Capgras (Hirstein and Ramachandran, 1997). Il n'est pas ici question de familiarité à proprement parler, car les patients porteurs de ce syndrome « reconnaissent » les attributs structuraux des personnes qu'ils connaissent en effet (Hirstein, 2010). Cependant, la sensation que ce sont bien ces mêmes personnes qui leur sont présentées

est fortement altérée, d'où les interprétations des patients qualifiées comme délirantes (remplacement des proches par des robots, ou des extraterrestres (Ellis and Lewis, 2001; Calandra *et al.*, 2013)).

Si nos résultats ne permettent pas de discuter ce type de familiarité, un élément peut être évoqué via l'étude de Bowles *et al.* (2007), présentée au Chapitre 1. Celle-ci propose que la distinction entre familiarité altérée et recollection conservée tient au fait que le cortex entorhinal de leur patiente N.B. était très endommagé suite à un AVC, alors que son hippocampe était préservé. Cependant, l'amygdale de la patiente avait également subi de lourds dégâts, et une autre interprétation des déficits de familiarité pourrait être la perte de la composante émotionnelle de la trace mnésique, comme proposé par certains auteurs (Farovik *et al.*, 2011; Pereira *et al.*, 2011; Thammasan *et al.*, 2017).

En revanche, d'autres travaux ont pu montrer que l'émotion n'était pas fondamentale à la familiarité (Aggleton *et al.*, 2005). Dans tous les cas, ce syndrome ne permet pas, à proprement parler, d'établir une distinction entre les formes de familiarité, mais plutôt d'en préciser certains paramètres, tels que l'importance que peuvent avoir les émotions dans son expression (Megill, 2003; Atienza and Cantero, 2008; Thammasan *et al.*, 2017), en particulier pour la musique (Schubert, 2007; Pereira *et al.*, 2011; Freitas *et al.*, 2018).

### **Reconnaissance et familiarité**

La reconnaissance fondée sur la familiarité est, comme nous l'avons vu, très largement considéré comme reposant sur les structures extra-hippocampiques du LTM (PrC, ErC, cortex parahippocampique). Or, l'étude 4 montre que ces structures sont très largement altérées chez les patients, qui peuvent pourtant exprimer ce comportement envers des items récemment exposés. C'est à partir de ce constat, et des apports de la littérature décrits précédemment que nous proposons la modélisation de la familiarité en deux processus.

Dès le début du travail de thèse, nous avons constaté une divergence d'opinions au sein de notre équipe dans la caractérisation du SoF. A travers les constats cliniques, l'observation des patients et les données disponibles à l'époque, nous ne parvenions pas à un consensus sur la nature du SoF. Nos débats étaient passionnants, et nous avions chacun.e.s des arguments convaincants, si bien que nous n'arrivions pas à parvenir à un arbitrage. Cela a d'ailleurs continué lorsque nous tentions de caractériser les résultats des différentes études présentées dans la revue de littérature que nous avons rédigée sur la mémoire musicale dans la maladie d'Alzheimer (Groussard *et al.*, 2019), avec en tête les résultats de nos études non-publiées.

Nous avons finalement envisagé deux formes de familiarité : une familiarité perceptive et une familiarité sémantique qui cohabiteraient, contrairement aux modélisations de la littérature pour lesquelles la familiarité ne pourrait être que de l'une des deux natures (Yonelinas, 2002).

### **Familiarité sémantique**

Une partie des modèles de mémoire s'accordent aujourd'hui pour imputer à la familiarité l'accès à la mémoire sémantique (Yonelinas, 2002; Henke, 2010; Henson and Gagnepain, 2010). Nous proposons que ce type de familiarité soit acquise par l'encodage progressif de régularités environnementales (Howard *et al.*, 2008; Henke, 2010; Schapiro, Kustner and Turk-Browne, 2012; Batterink, Reber and Paller, 2015; De Houwer and Hughes, 2017). En d'autres termes, chaque expérience vécue laisse directement une trace dans le cortex, mais l'hippocampe étant un formidable outil d'intégration, c'est la voie hippocampo-néocorticale qui est préférentiellement mobilisée chez l'adulte en cas d'encodage volontaire (Willems, Salmon and Van der Linden, 2008; Willems, Dedonder and Van Der Linden, 2010; Besson *et al.*, 2015). C'est pourquoi cette voie directe néocorticale est très difficile à révéler chez l'adulte neurologiquement intact. Nous supposons alors qu'il n'y a pas de différence entre l'encodage ou le stockage d'informations musicales ou auditives pour cette familiarité, la seule différence serait verbale, ce qui est expliqué par une heuristique de traitement analytique chez l'humain adulte et lettré qui ne peut pas être contournée (LaBerge and Samuels, 1974; Ehri and McCormick, 1998; Oliveira, Pereira and Cardoso, 2001). Si elle pouvait être contournée expérimentalement, nous faisons la prédictions que l'encodage d'un mot du lexique se ferait de la même façon que pour un mot avec une graphie étrangère, comme l'arabe ou le cyrillique. Les stimuli verbaux seraient alors traités comme des items perceptifs très complexes, avec des variations très subtiles, d'où un encodage sans doute très lent.

### **Familiarité perceptive**

La familiarité perceptive visuelle est très largement étudiée dans les recherches portant sur la familiarité (Barbeau *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2016; Bastin *et al.*, 2019 pour revue), et c'est très majoritairement celle sur laquelle se sont appuyées les recherches présentées dans les Chapitres 1 et 2. Pour ce type de processus, nous reprendrons la proposition du système de représentation de caractéristiques structurales, et d'entités uniques dans le niveau de représentation de Bastin *et al.* (2019) pour aboutir à la reconnaissance. Ces deux systèmes permettent soit une reconnaissance d'entité, soit la recombinaison de caractéristiques structurales pour aboutir à une nouvelle entité. Selon les études et les modèles portant sur ce

type de familiarité, ce seraient essentiellement les cortex périrhinaux (PrC) et entorhinaux (ErC) qui seraient impliqués dans son encodage (Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007; Bartolomei *et al.*, 2012; Meunier and Barbeau, 2013; Kafkas *et al.*, 2017). Cependant la familiarité visuelle n'implique pas de dimension temporelle, contrairement à la familiarité musicale, pour laquelle il est nécessaire d'avoir une certaine temporalité (Groussard, Rauchs, *et al.*, 2010). Cette temporalité est traitée chez les sujets sains par le néocortex pariétal notamment (Rogalsky *et al.*, 2011), mais comme nous n'avons pas de données chez les malades d'Alzheimer, nous ne pouvons que supposer que c'est la même structure qui est à l'œuvre dans cette population.

Cette possibilité d'existence de deux familiarités a au moins deux implications importantes dans la modélisation de la mémoire : Elle suggère qu'un même comportement, à savoir la reconnaissance fondée sur la familiarité, pourrait être le reflet de deux systèmes mnésiques différents. De ce fait, elle permet d'expliquer les grandes divergences de modèles sur la nature perceptive ou sémantique de la familiarité (Yonelinas, 2001; Eichenbaum, Yonelinas and Ranganath, 2007; Henke, 2010; Henson and Gagnepain, 2010; Ritchey, Libby and Ranganath, 2015; Bonner *et al.*, 2016; Bastin *et al.*, 2019). Nous tenterons à travers la partie suivante de proposer une ébauche de modélisation cohérente de ces deux formes de familiarité incluant au mieux les modélisations présentées jusqu'ici.

## Vers une modélisation intégrative de la familiarité

Nous avons formulé l'hypothèse de l'existence conjointe de deux systèmes supportant la familiarité ; et c'est sur cette base que nous tenterons de proposer une modélisation intégrative de la reconnaissance. A l'image de Bastin et ses collaborateurs (2019), il nous semble que la plupart des contributions aux modélisations de la mémoire se révèlent au moins partiellement exactes. Les problèmes de controverses entre modèles pourraient venir de questions aussi triviales que de terminologie, en raison de l'utilisation du même terme pour décrire deux systèmes différents dans leur nature et leur fonctionnement : la familiarité sémantique et la familiarité perceptive.

### *Un même comportement peut-il être l'illustration de deux systèmes différents ?*

Notre premier pas pour arbitrer les différentes approches est de supposer qu'une réponse comportementale n'est pas nécessairement supportée par un seul et unique système. Puisque la nécessité de posséder un hippocampe intègre pour rappeler des souvenirs contextualisés dans l'espace et dans le temps ne fait pas controverse, nous nous pencherons ici sur les autres réponses de familiarité face à un stimulus.

Les divergences de représentation du pattern d'activation de la familiarité et de la recollection ont toutes des résultats convaincants, que ce soient les modèles qui proposent que la familiarité soit antérieure à la recollection (Atkinson *et al.*, 1974), comme ceux qui proposent que la recollection soit antérieure à la familiarité (Yonelinas, 1994). Cependant, les deux propositions pourraient cohabiter pour peu qu'elles décrivent deux formes de familiarités différentes, avec une familiarité perceptive rapide, donc antérieure à la recollection, et une familiarité sémantique plus lente, donc postérieure à la recollection.

Notre proposition pourrait également répondre à la question de savoir si familiarité et recollection sont ou non de même nature. Selon notre conception, la familiarité perceptive serait de même nature que la recollection (Banks, 1970; Rotello, 2017), alors que la familiarité sémantique serait de nature différente (Mandler, 1980; Bowles *et al.*, 2007).

### *Une construction en patchwork*

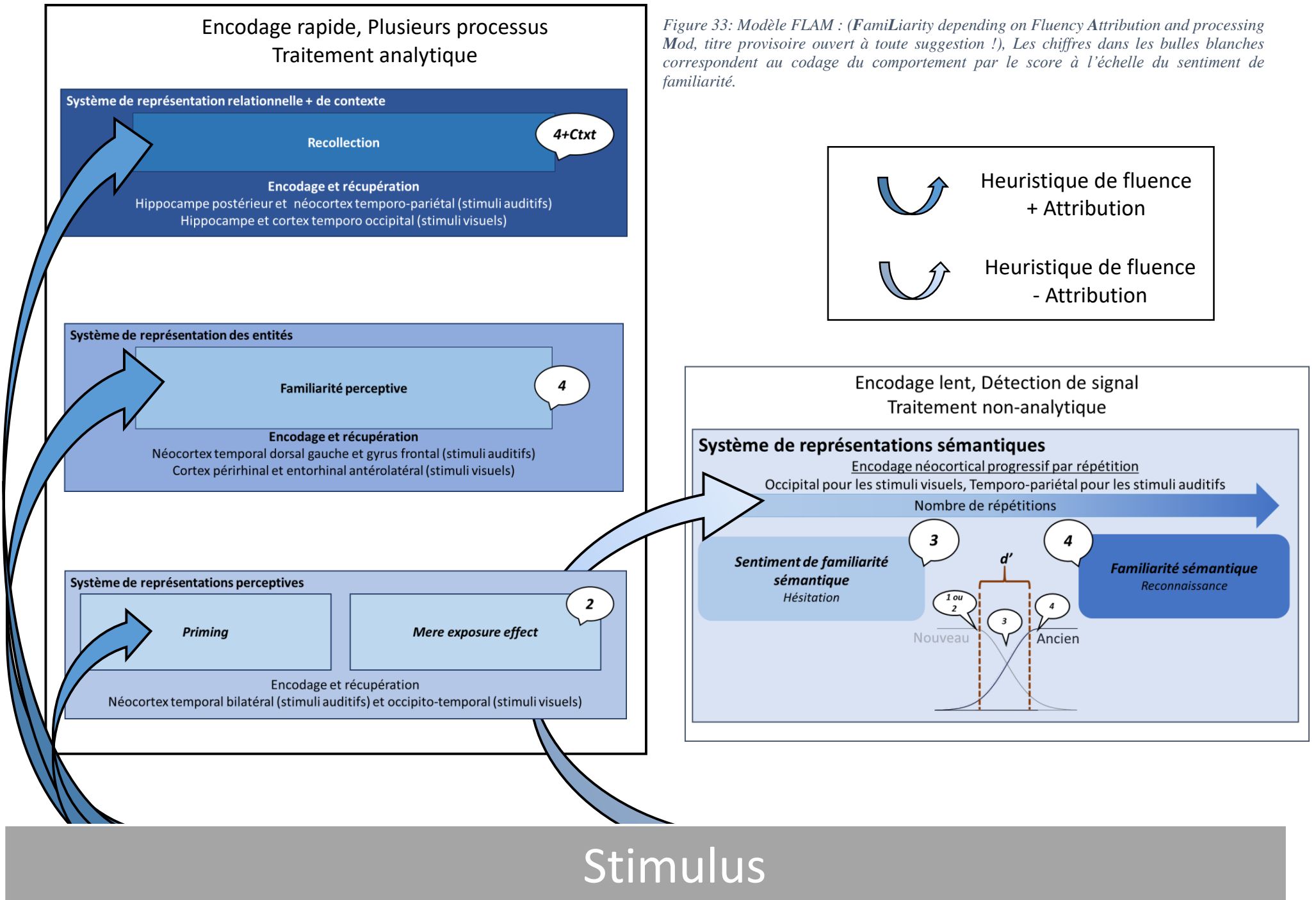
Afin de construire notre modèle, nous avons emprunté à toutes les conceptions discutées précédemment les paramètres ou mécanismes qui semblent coïncider avec nos résultats. Nous avons gardé du modèle PIMMS (Henson and Gagnepain, 2010) l'aspect dynamique entre les

systèmes de mémoire, avec les prédictions ascendantes et les erreurs de prédictions descendantes, ainsi que sa structure hiérarchique proche du SPI de Tulving (1985) pour expliquer l'encodage rapide d'informations.

A partir du modèle de Bastin *et al.* (2019), nous avons conservé la possibilité d'un sentiment de familiarité comme propriété émergente de l'augmentation de la fluence. Nous avons également conservé les systèmes de représentation d'entité et de représentation du contexte, que nous pouvons partiellement traduire respectivement par la voie du *Quoi* et la voie du *Où* postulées par le modèle BIC (Diana, Yonelinas and Ranganath, 2007). Cependant, nous avons simplifié les aspects contextuels et associatifs en les regroupant en un système de représentation du contexte spatio-temporel, car notre modèle est essentiellement à visée explicative de la familiarité.

Des modèles d'Henke (2010) ainsi que du PM/AT (Ritchey, Libby and Ranganath, 2015), nous avons extrait la possibilité d'un encodage fondé sur les régularités environnementales, ne nécessitant pas de traitement analytique et pouvant donc se passer du LTM. Toujours en référence au modèle d'Henke, nous avons distribué les systèmes de mémoire en fonction du type d'encodage des informations qu'ils sous-tendent. Enfin, en accord avec le modèle de Bastin et collaborateurs, nous proposons que le traitement analytique de l'information soit le seul qui sollicite le système d'attribution.

Finalement, nous avons utilisé la conception de la *signal detection theory* pour expliquer l'augmentation progressive du sentiment de familiarité allant jusqu'à la reconnaissance dans la familiarité sémantique. Plus précisément, nous reprenons l'idée de compétition entre un signal de nouveauté et un signal d'ancienneté, avec un seuil *d'* au sein duquel la réponse comportementale est traduite par l'hésitation (Score SoF = 3, Figure 33). A gauche de ce seuil (voir Figure 33), la force du signal de la nouveauté est fort et la force du signal de l'ancienneté très faible, ce qui conduit à une absence de familiarité (Score SoF < 3), et à sa droite la force du signal de la nouveauté est très faible, et la force du signal de l'ancienneté fort, ce qui conduit à une réponse de type « je connais » (Score SoF = 4).



## Considérations finales, perspectives et ouverture

Pour cette dernière partie, nous avons choisi de présenter des réflexions sur des sujets satellites aux résultats expérimentaux qui permettent de les mettre en perspective. Nous nous sommes appuyés pour cela sur les apports de la neuropsychologie, mais aussi d'autres sciences sociales, comme la sociologie, la philosophie ou l'anthropologie pour discuter les implications et applications possible des résultats des études que nous avons présentées.

### *Intérêt de l'étude de la cognition en situation écologique*

Comme nous l'avons vu dans l'article 4, il n'existe pas toujours de lien entre l'évaluation neuropsychologique et la rapidité de l'encodage d'items nouveaux ni la performance de reconnaissance chez les PMTA à un stade modéré à sévère. Bien entendu, seule l'observation de comportements en situation réelle peut affirmer la possibilité (ou l'impossibilité) d'exprimer certains comportements. Même s'il n'est que rarement possible pour les psychologues d'observer les patients en situation du quotidien (sauf en institution), il semble possible d'intégrer des mesures plus écologiques aux bilans neuropsychologiques. En effet, il existe souvent des disparités entre résultats aux bilans cognitifs et capacités observées dans la vie de tous les jours par les aidants, et c'est bien souvent l'hypothèse d'erreurs de perceptions de leur part, lorsqu'ils rapportent des capacités préservées, qui est retenue (Arborio, 2008; Grimaldi, 2010) plutôt qu'un manque de validité des outils de mesure.

La cognition située semble être l'une des pistes prometteuse pour repenser la façon dont nous pouvons évaluer les fonctions cognitives avec un langage commun entre les chercheurs et les soignants (Gieselman, Stark and Farruggia, 2000). Etudier la mémoire sous cet angle nécessite cependant de repenser les designs expérimentaux classiquement utilisés, pour faire place à une adaptation aux sujets et à leur environnement plutôt que de leur demander de s'adapter à des cadres souvent éloignés de la réalité des situations d'apprentissage (Choi and Hannafin, 1995).

Dans le contexte de la cognition située, il peut paraître difficile de trouver des tâches proches de situations de tous les jours. Le test des errances multiples (Le Thiec *et al.*, 1999) constitue un exemple d'évaluation plus proche de conditions de vie réelles. Cependant, l'utilisation d'éléments se rapportant à la vie quotidienne des patients demeure la méthode la

plus pertinente pour rendre compte des capacités réelles des patients (Wahle, Häller and Spiegel, 1996; Lerner, 2005).

Découvrir des activités qui sont à la fois familières aux personnes, et qui peuvent être évaluées sans de trop grandes difficultés méthodologiques, peut s'avérer difficile. Pourtant dans cette perspective, l'art en général et la musique en particulier constituent des pistes prometteuses en cela que la quasi-totalité des gens y ont été confrontés, qu'il est très aisé de trouver ou fabriquer des items inconnus à faire apprendre, et que leur contenu émotionnel est inhérent à leur nature (Samson, Dellacherie and Platel, 2009; Platel and Groussard, 2014; Samson *et al.*, 2015). De plus, à l'inverse des items verbaux, la mémoire pour la musique peut être évaluée malgré des troubles importants du langage du langage (Coppalle *et al.*, 2019; Groussard *et al.*, 2019), et le fait d'écouter ou regarder des œuvres d'art est plus attractif que d'apprendre des listes de mots. Si la musique ne peut pas constituer en elle-même une méthode d'évaluation de la mémoire, il nous semble néanmoins qu'elle constitue un matériel intéressant pour révéler des capacités mnésiques de sujets porteurs de troubles de mémoire.

En résumé, il tient à nous d'être créatifs, et d'envisager d'autres méthodes pour évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur le quotidien, à travers des grilles d'entretien plutôt que des tests, ou encore à travers des évaluations plus écologiques, qui pourraient supposer la création de pièces fictives ressemblant à celles de tous les jours (cuisines, salons, etc.) afin d'observer le comportement des patients, par exemple. De même, pouvoir se munir de matériel attractif non-verbal pourrait constituer une alternative aux tests « papier crayon » utilisant des mots pour rendre compte des capacités de mémoire en recherche, et même en clinique moyennant certaines adaptations.

### *Du rôle des neuropsychologues dans le diagnostic et l'accompagnement*

Avec l'avancée du pouvoir diagnostique des biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer (Chételat *et al.*, 2005; Jack, 2012), certains prédisent que le rôle des neuropsychologues dans le diagnostic différentiel prendra progressivement de moins en moins de place. Si ce constat peut paraître désolant à première vue, il semble également inéluctable. En revanche cela ne signifie en rien la disparition de la neuropsychologie, simplement une diminution des tâches liées à la psychométrie clinique. Peut-être est-ce là un bon moment pour repenser le rôle des neuropsychologues, avec davantage d'attention portée à la vie quotidienne des malades, à leurs plaintes concrètes, à leurs conditions matérielles d'existence en rapport avec leurs troubles, à

leurs désirs et à leurs besoins<sup>11</sup> (Van der Linden, 2018) ? Peut-être aussi est-ce l'occasion de nous intéresser davantage aux aidants comme nous le suggérons à travers l'Annexe 1 notamment (Hartmann, 2009; Rosa *et al.*, 2010; Coppalle, Platel and Groussard, 2018).

Par ailleurs, un aspect important du parcours de soin des PMTA est l'annonce de diagnostic, qui est souvent décrit comme difficile à vivre, et impliquant la survenue de troubles thymiques réactionnels (Cornett and Hall, 2008; Antoine and Pasquier, 2013; Mormont, Jamart and Jacques, 2014). La présence des psychologues spécialisés en neuropsychologie pendant l'annonce pourrait sans doute permettre une amélioration des conditions dans lesquelles elle est réalisée (Fisk *et al.*, 2007). En effet, outre les aspects techniques liés à la cognition, les neuropsychologues pourraient apporter un soutien juste après le diagnostic (Antoine and Pasquier, 2013; Thomas-Antérion *et al.*, 2014) comme c'est parfois le cas, et également en suivi, comme cela l'est moins souvent.

Aujourd'hui, les neuropsychologues sont encore vus comme de simples passeurs de tests, mais la réalité du travail clinique montre que ce n'est pas le cas. En effet, ils ont bien souvent également en charge de multiples missions, tels que la psychoéducation, le soutien aux proches et aux patients, la création et la réalisation d'ateliers, etc. Leur rôle s'illustre de façon globale dans leur approche des pathologies par l'angle neurologique. En effet, il est nécessaire d'avoir une très bonne connaissance de la neuropsychologie humaine, et notamment des fonctions supérieures (les différents types de mémoire, les fonctions exécutives, la théorie de l'esprit, etc.) pour espérer comprendre et accompagner les difficultés d'un patient en lien avec ses troubles cognitifs, même sans tests pour les révéler.

En revanche, la passation de tests formels reste fondamentale dans le cadre de la recherche, c'est pourquoi il est important de rappeler aux laboratoires de recherche l'intérêt de s'appuyer sur des psychologues spécialisés en neuropsychologie, tant pour leurs compétences dans le bilan psychométrique que dans leur connaissance des pathologies et leur habitude d'interaction avec des personnes présentant des troubles cognitifs.

Enfin, les neuropsychologues pourraient avoir leur place dans le combat contre les stéréotypes liés à l'âge et aux maladies neurodégénératives qui sont responsables de nombreux effets délétères comme nous l'évoquions au chapitre 3. Par la pédagogie aux patients, à leurs proches aidants et au grand public, nous avons la conviction que les spécialistes de la

---

<sup>11</sup> Non pas que cela ne soit pas fait ordinairement dans le cadre du bilan, mais bien souvent de façon plus succincte que l'évaluation cognitive

neuropsychologie humaine peuvent rétablir une image moins catastrophique du vieillissement normal et pathologique, et accompagner un progressif changement d'attitude au sein de la société entière.

### *Revenir aux patients, toujours*

Même si les neurosciences cognitives et la psychopathologie expérimentale se targuent souvent d'effectifs bien plus importants que ceux possibles en neuropsychologie, cette dernière s'illustre comme une discipline clinique dont les découvertes découlent bien souvent de l'observation et l'étude des patients (Eggenberger, Heimerl and Bennett, 2013). Les études d'IRMf permettent de faire des démonstrations éloquentes de patterns d'activation, mais la possibilité d'exprimer un comportement relatif à une structure cérébrale spécifique ne pourra jamais être prouvée sans recherches sur les patients présentant des lésions à ces mêmes structures (Irish and van Kesteren, 2018).

Les aller-retours entre observation clinique et tests expérimentaux font partie de l'ADN de la neuropsychologie (Villeneuve and Coppalle, 2018). Néanmoins, les hypothèses proposées sur le fonctionnement de la mémoire ne peuvent être que spéculatives (Li *et al.*, 2016), comme nous avons pu le montrer par les nombreuses controverses qui traversent le champ des sciences qui étudie ce phénomène (voir Chapitres 1 et 2). Il est alors nécessaire de confronter en permanence les données modélisées à partir de l'étude des sujets sains à la réalité clinique (Gilsoul and Ouvrard, 2018; Thomas-Antérion, 2019). Nous pensons que notre thèse peut être considérée comme une nouvelle démonstration de la nécessité de cette référence aux patients, aussi bien pour comprendre le fonctionnement de leur mémoire, que pour aider à comprendre les mécanismes mnésiques chez les sujets sains.

Grâce aux progrès de l'imagerie, en particulier fonctionnelle, il semble que les études contemporaines se dirigent de plus en plus vers une étude de la mémoire qui emprunte au paradigme de la fonction (Folville and Fortier, 2018). Si cette méthodologie apporte de très précieuses informations sur l'activité cérébrale pendant des tâches cognitives, elle ne pourra jamais supplanter la preuve apportée par le paradigme de la lésion, et donc l'étude des patients (Michael and Amieva, 2013; Gilsoul and Ouvrard, 2018). Bien entendu, les études de cas ne permettent pas de généraliser leurs résultats (Clark, 2002), mais leur valeur réside dans la possibilité de remettre en cause un modèle par la présentation d'une exception. Pour reprendre la conception de Karl Popper, une seule preuve contraire à un modèle est suffisante pour le remettre en question, mais absence de preuve n'est pas preuve d'absence (Susser, 1986).

## *Bien vieillir ? Sinon quoi ?*

L'étude des stéréotypes dans la maladie d'Alzheimer a montré à quel point le grand public, le monde soignant et le monde de la recherche avaient acquis des représentations catastrophistes de cette maladie (Adam, Joubert and Missotten, 2013; Schroyen *et al.*, 2018; Marquet *et al.*, 2019). Certains auteurs postulent que ces représentations sont issues d'une tendance générale à moraliser la vieillesse, notamment avec le concept de bien vieillir (Billé and Martz, 2010).

Selon cette conception, les système de marketing mais aussi de santé promeuvent une idée dualiste du vieillissement, avec d'un côté les sexta-, puis septua- génaires qui ont « réussi » leur vieillissement, en bonne forme, pouvant toujours pratiquer du *jogging* ou apprendre à utiliser internet, et de l'autre ceux qui tombent malades et relèvent de la gériatrie, qui ont « raté » leur vieillissement (Balard, 2013; Bass *et al.*, 2018). Ainsi, la seule raison qui pousse à les étudier est de comprendre les comportements et les phénomènes qui les ont conduit à « mal vieillir » (Billé and Martz, 2010; Van Der Linden and Juillerat Van der Linden, 2014), et les troubles que cela leur cause. Cette dichotomie est profondément inscrite dans notre imaginaire, et nous mène alors à amplifier les problèmes que nous percevons chez les aînés dès lors qu'ils sont considérés comme ayant « mal vieilli » (Van Der Linden and Juillerat Van der Linden, 2014; Bass *et al.*, 2018). Ce type de représentation constitue un terreau fertile pour une communication fondée sur la peur de vieillir mal, parfois amplifiée afin de vendre des biens ou des services destinés à « protéger » du « mal vieillir », mais sans aucune légitimité scientifique (Billé and Martz, 2010; Bass *et al.*, 2018)

Parmi les aspects les plus redoutables de cette conception du vieillissement, nous pouvons faire émerger l'idée que la médecine ou la science puissent proposer des critères pour une vie réussie. Or, ces critères n'appartiennent ils pas en réalité aux individus seuls (Hartley *et al.*, 2018) ? Le bien vieillir est intrinsèquement normatif (Balard, 2013; Hartley *et al.*, 2018), et fait que les individus présentant une maladie liée au vieillissement, la maladie d'Alzheimer en particulier, sont jugés et catégorisé comme des erreurs à corriger ou à éviter (Bass *et al.*, 2018). Pourtant, comme nous le rappelle Pachoud, « Ni la médecine, ni la psychologie n'ont de légitimité à fixer les normes d'une vie accomplie » (2012).

En conclusion, nous sommes convaincus que c'est aussi de la responsabilité de la neuropsychologie de s'emparer de ces concepts pour questionner leur pertinence et

éventuellement mettre à jour leur imposture<sup>12</sup> ou leurs effets délétères (Inserm, 2007; Billé and Martz, 2010; Thomas-Antérion *et al.*, 2014).

*Applications au domaine du soin : Un autre regard pour un autre accompagnement*

*Il paraît évident que nous n'agissons pas de la même manière selon que nous pensions ou non que ce que nous faisons puisse laisser une trace en mémoire.*

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, le mot d'ordre pour les aidants professionnels et familiaux est souvent de vivre dans l'instant avec les malades (Guichet and Hennion, 2009). Cette philosophie est très bénéfique au quotidien, mais elle vient essentiellement de la représentation selon laquelle les PMTA sont incapables d'encoder des informations nouvelles, et que le fait de tenter de leur faire apprendre des choses nouvelles est une perte de temps et d'énergie. Sans la contester, nous pouvons proposer que le fait de s'appuyer sur le SoF puisse également faire partie des stratégies qui peuvent être mises en place afin de prendre soin des PMTA. Comme nos résultats semblent le suggérer, l'appui sur le SoF ne passe pas par les conditions classiques d'apprentissage, et ainsi solliciter les PMTA pour qu'elles apprennent est généralement voué à l'échec. Cependant, accompagner en orientant l'attention, en proposant des activités ou stimuli plaisants, en répétant sans insister sur la nécessité d'apprendre, pourrait s'avérer pertinent et bénéfique.

Dans un premier temps, trouver des moyens de s'appuyer sur le SoF pourrait permettre une adaptation plus rapide aux nouveaux lieux (comme pour une entrée en EHPAD par exemple) par une familiarisation progressive aux lieux et aux objets de l'environnement. Cela pourrait sans doute diminuer l'anxiété et les troubles du comportements liés à la transition entre le domicile et une institution de soin (Ducharme *et al.*, 2011). Une étude expérimentale suédoise vieille de plus de 40 ans rapporte déjà qu'un environnement familial active les vieilles habitudes établies à travers les expériences de vie des participants, et par conséquent les compétences fonctionnelles et sociales chez des personnes avec TNC (Küller, 1988). Plus récemment, d'autres auteurs proposent que l'appui sur ce qu'ils appellent la mémoire implicite<sup>13</sup> (Son, Therrien and Whall, 2002), en particulier le sentiment de familiarité à des aspects environnementaux, pourrait maximiser permettre de maximiser les capacités fonctionnelles des

---

<sup>12</sup> Royer et Lieury, 1999 : L'entraînement cérébral une imposture intellectuelle: <https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/psychologie/lentrainement-cerebral-une-imposture-intellectuelle-3081.php>

<sup>13</sup> Qui correspond à ce que nous avons appelé familiarité sémantique

PMTA. Globalement, tout type de stimulus familial, en particulier la musique, a des effets positifs sur l'agitation, l'anxiété et les troubles du comportement (Sung *et al.*, 2012), phénomène appelé *soothing effect* (Sung and Chang, 2005).

L'utilisation du SoF pourrait également permettre de redonner du sens au travail des aidants familiaux et professionnels qui prennent soin des PMTA au quotidien. En effet, une remarque est souvent relevée chez les aidants : « Pourquoi m'embêter à faire une activité, si la PMTA ne s'en souviendra pas dans une heure ? » Nous pouvons proposer que l'utilisation du SoF pour révéler des capacités préservées d'encodage pourrait contrer cette conception de l'accompagnement souvent délétère. Ainsi, révéler aux familles les capacités préservées de leur proche pourrait les convaincre que ces derniers sont toujours affectés par leurs visites et leurs attentions, même s'ils n'en ont pas un souvenir explicite.

De même, la déception des soignants professionnels quand une PMTA ne se souvient pas d'un atelier pourrait être allégée en proposant que cette activité aura été l'occasion de se familiariser avec des lieux, des personnes, de objets, etc. En d'autres termes, que leur intervention n'est jamais vaine. Dans cette même lignée, il est très important de rappeler que des affinité électives peuvent se créer entre soignants et résidents d'une institution de soin, même chez les malades d'Alzheimer à un stade très avancé .Ainsi, il n'est pas anodin de répartir le personnel soignant en fonction des affinités que les résidents ont avec eux, même si ils se sont connus après le début de la maladie (Lefève, 2010).

A terme, le changement de regard sur les capacités des PMTA à un stade modéré à sévère rendu possible grâce à la prise en compte du sentiment de familiarité pourrait, nous l'espérons, changer la façon dont ils sont perçus et accompagnés au quotidien.

# Références bibliographiques

Abdollahpour, I. *et al.* (2017) 'Positive Aspects of Caregiving Questionnaire: A Validation Study in Caregivers of Patients with Dementia', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(2), pp. 77–83. doi: 10.1177/0891988716686831.

Adam, S. *et al.* (2017) 'Vieillir en bonne santé dans une société âgiste...', *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*. Elsevier Masson SAS, 17(102), pp. 389–398. doi: 10.1016/j.npg.2017.05.001.

Adam, S., Joubert, S. and Missotten, P. (2013) 'L'âgisme et le jeunisme : conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs !', *Revue de neuropsychologie*, 5(1), p. 4. doi: 10.3917/rne.051.0004.

Addante, R. J. (2015) 'A critical role of the human hippocampus in an electrophysiological measure of implicit memory', *NeuroImage*, 109, pp. 515–528. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.069.

Aggleton, J. P. *et al.* (2005) 'Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology', *Neuropsychologia*, 43(12), pp. 1810–1823. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.019.

Aggleton, J. P., Brown, M. W. and Wan, H. (1999) 'Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory.', *Journal of Neuroscience*, 19(3), pp. 1142–1148. Available at: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9920675&retmode=ref&cmd=prlinks>.

Algarabel, S. *et al.* (2009) 'Familiarity-based recognition in the young, healthy elderly, mild cognitive impaired and Alzheimer's patients', *Neuropsychologia*, 47(10), pp. 2056–2064. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.016.

Allegri, R. F. *et al.* (2006) 'Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Press, 2(1), pp. 105–110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412452> (Accessed: 5 December 2016).

Ally, B. A. *et al.* (2009) 'Preserved frontal memorial processing for pictures in patients with mild cognitive impairment', *Neuropsychologia*, 47(10), pp. 2044–2055. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.015.

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), pp. 687–694. doi: 10.1007/s11910-012-0310-7.

Ally, B. A., Gold, C. A. and 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*. Elsevier Inc., 69(3), pp. 504–513. doi: 10.1016/j.bandc.2008.11.003.

Alzheimer Europe (2020) 'Dementia in Europe Yearbook 2019 Estimating the prevalence of dementia in Europe', *European Union's Health Programme (2014–2020)*, pp. 74–75.

Amieva, H. *et al.* (2012) 'Attentes et besoins des aidants de personnes souffrant de

maladie d'Alzheimer', *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*. Elsevier Masson SAS, 60(3), pp. 231–238. doi: 10.1016/j.respe.2011.12.136.

Andelman, F. *et al.* (2010) 'Bilateral hippocampal lesion and a selective impairment of the ability for mental time travel', *Neurocase*. Taylor & Francis Group , 16(5), pp. 426–435. doi: 10.1080/13554791003623318.

Anderson, N. D. and Craik, F. I. M. (2006) 'The mnemonic mechanisms of errorless learning', *Neuropsychologia*, 44(14), pp. 2806–2813. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.026.

Antoine, P. and Pasquier, F. (2013) 'Emotional and Psychological Implications of Early AD Diagnosis', *Medical Clinics of North America*. Elsevier, 97(3), pp. 459–475. doi: 10.1016/j.mcna.2012.12.015.

Arborio, A.-M. (2008) 'Savoir profane et expertise sociale. Les aides-soignantes dans l'institution hospitalière', *Genèses*, 22(1), pp. 87–106. doi: 10.3406/genes.1996.1371.

Archbold, P. G. *et al.* (1990) 'Mutuality and preparedness as predictors of caregiver role strain. Res Nurs Health 1990; 13: 375–384.', *Res Nurs Health*, 13(6), pp. 375–384.

Atienza, M. and Cantero, J. L. (2008) 'Modulatory effects of emotion and sleep on recollection and familiarity', *Journal of Sleep Research*, 17(3), pp. 285–294. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00661.x.

Atkinson, R. C. *et al.* (1974) 'Search processes in recognition memory', in Solso, R. . (ed.) *Theories in cognitive psychology*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, pp. 101–146.

Au, A. *et al.* (2010) 'The role of self-efficacy in the Alzheimer's family caregiver stress process: A partial mediator between physical health and depressive symptoms', *Clinical Gerontologist*, 33(4), pp. 298–315. doi: 10.1080/07317115.2010.502817.

Auriacombe, S. (2010) '[A family's experience of the announcement of a diagnosis of Alzheimer's disease].', *Soins. Gerontologie*, (85), pp. 20–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21137487>.

Baddeley, A. (1992) 'Working memory', *Science*, 255(5044), pp. 556–559. doi: 10.1126/science.1736359.

Baddeley, A. (1994) *Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.

Baddeley, A. (2000) 'The episodic buffer: a new component of working memory?', *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), pp. 417–423. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2.

Baddeley, A. D. *et al.* (2016) 'Doors for memory: A searchable database', *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. doi: 10.1080/17470218.2015.1087582.

Baddeley, A. D. and Hitch, G. (1974) 'Working Memory', in *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, pp. 47–89. doi: 10.1016/S0079-7421(08)60452-1.

Baddeley, A., Vargha-khadem, F. and Mishkin, M. (2001) 'Preserved recognition in a case of developmental amnesia: Implications for the acquisition of semantic memory?', *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(3), pp. 357–369. doi: 10.1162/08989290151137403.

Baird, A. and Samson, S. (2009) 'Memory for music in Alzheimer's disease:

Unforgettable?', *Neuropsychology Review*, pp. 85–101. doi: 10.1007/s11065-009-9085-2.

Baird, A. and Samson, S. (2015) 'Music and dementia', *Progress in Brain Research*, 217, pp. 207–235. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.028.

Baird, A., Umbach, H. and Thompson, W. F. (2017) 'A nonmusician with severe Alzheimer's dementia learns a new song', *Neurocase*. Routledge, 23(1), pp. 36–40. doi: 10.1080/13554794.2017.1287278.

Baker, A. *et al.* (2017) 'Caregiver outcomes and interventions: a systematic scoping review of the traumatic brain injury and spinal cord injury literature.', *Clinical rehabilitation*, 31(1), pp. 45–60. doi: 10.1177/0269215516639357.

Balard, F. (2013) "“Bien vieillir” et “faire bonne vieillesse”. Perspective anthropologique et paroles de centenaires“Ageing Well” and “Growing old Gracefully”. An Anthropological Perspective and the Words of Centenarians', *Recherches sociologiques et anthropologiques*, 44(1), pp. 75–95. doi: 10.4000/rsa.925.

Ballesteros, S., Mayas, J. and Reales, J. M. (2013) 'Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment', *Psicothema*, 25(1), pp. 18–24. doi: 10.7334/psicothema2012.181.

Banks, W. P. (1970) 'Signal detection theory and human memory.', *Psychological Bulletin*, 74(2), pp. 81–99. doi: <https://doi.org/10.1037/h0029531>.

Barbeau, E. *et al.* (2004) 'Evaluation of visual recognition memory in MCI patients', *Neurology*, 62(8), pp. 1317–1322. doi: 10.1212/01.WNL.0000120548.24298.DB.

Barber, S. J. (2017) 'An Examination of Age-Based Stereotype Threat About Cognitive Decline', *Perspectives on Psychological Science*, 12(1), pp. 62–90. doi: 10.1177/1745691616656345.

Barens, M. D., Gaffan, D. and Graham, K. S. (2007) 'The human medial temporal lobe processes online representations of complex objects', *Neuropsychologia*, 45(13), pp. 2963–2974. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.023.

Barragan-Jason, G. *et al.* (2013) 'Fast and famous: Looking for the fastest speed at which a face can be recognized', *Frontiers in Psychology*, 4(MAR), pp. 1–10. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00100.

Bartlett, J. C., Halpern, A. R. and Dowling, W. J. (1995) 'Recognition of familiar and unfamiliar melodies in normal aging and Alzheimer's disease', *Memory & Cognition*, 23(5), pp. 531–546. doi: 10.3758/BF03197255.

Bartling, C. A. and Thompson, C. P. (1977) 'Encoding specificity: retrieval asymmetry in the recognition failure paradigm.', *Journal of experimental psychology. Human learning and memory*, 3(6), pp. 690–700. doi: 10.1037/0278-7393.3.6.690.

Bartolomei, F. *et al.* (2012) 'Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu', *Clinical Neurophysiology*, 123(3), pp. 489–495. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.012.

Bass, M. *et al.* (2018) *La vieillesse, un autre regard pour une autre relation: Vieillir est dans l'air du temps*. Eres.

Bastin, C. *et al.* (2019) 'An integrative memory model of recollection and familiarity to understand memory deficits', *Behavioral and Brain Sciences*, 42, p. e281. doi: 10.1017/S0140525X19000621.

Batterink, L. J., Reber, P. J. and Paller, K. A. (2015) 'Functional differences between statistical learning with and without explicit training', *Learning & Memory*, 22(11), pp. 544–556. doi: 10.1101/lm.037986.114.

Bauer, R. M. (1984) 'Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: A neuropsychological application of the guilty knowledge test', *Neuropsychologia*. Pergamon, 22(4), pp. 457–469. doi: 10.1016/0028-3932(84)90040-X.

Bayles, K. A. *et al.* (2000) 'Communication Abilities of Individuals With Late-Stage Alzheimer Disease', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14(3), pp. 176–181. doi: 10.1097/00002093-200007000-00009.

Beaman, C. P. and Williams, T. I. (2010) 'Earworms ('stuck song syndrome'): Towards a natural history of intrusive thoughts', *British Journal of Psychology*, 101(4), pp. 637–653. doi: 10.1348/000712609X479636.

Beard, R. L. (2012) 'Art therapies and dementia care: A systematic review', *Dementia*, 11(5), pp. 633–656. doi: 10.1177/1471301211421090.

Beatty, W. W. *et al.* (1988) 'Preserved musical skill in a severely demented patient', *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 10(4), pp. 158–164. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=1989-16023-001&site=ehost-live>.

Beatty, W. W. *et al.* (1994) 'Preserved Cognitive Skills in Dementia of the Alzheimer Type', *Archives of Neurology*, 51(10), pp. 1040–1046. doi: 10.1001/archneur.1994.00540220088018.

Beatty, W. W. *et al.* (1999) 'Piano playing in Alzheimer's disease: Longitudinal study of a single case', *Neurocase*, 5(5), pp. 459–469. doi: 10.1093/neucas/5.5.459.

Beaunieux, H. *et al.* (2006) 'Which processes are involved in cognitive procedural learning?', *Memory*, 14(5), pp. 521–539. doi: 10.1080/09658210500477766.

Beaunieux, H., Lebreton, K. and Giffard, B. (2003) 'L'évaluation des capacités de mémoire implicite : enjeux et limites', in Meulemans, T. *et al.* (eds) *Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. Solal, pp. 223–248. Available at: <http://books.google.com/books?id=XEKQAAAACAAJ&pgis=1>.

Béliard, A. and Eideliman, J.-S. (2014) 'Mots pour maux . Théories diagnostiques et problèmes de santé', *Revue française de sociologie*, 55(3), p. 507. doi: 10.3917/rfs.553.0507.

Bell, J. (2016) 'Music Therapy and Percussion for Persons With Dementia: a Systematic Literature Review', (April), pp. 1–69. Available at: [https://spectrum.library.concordia.ca/981092/1/Bell\\_MA\\_S2016.pdf%0Ahttp://spectrum.library.concordia.ca/981092/](https://spectrum.library.concordia.ca/981092/1/Bell_MA_S2016.pdf%0Ahttp://spectrum.library.concordia.ca/981092/).

Berkers, R. *et al.* (2014) 'The medial temporal lobe: Toward a unifying neuropsychobiological framework of recognition and recall', in *Episodic Memory: Formation, Clinical Disorders and Role of Aging*, pp. 85–133.

Berridge, K. C. and Robinson, T. E. (1998) 'What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?', *Brain Research Reviews*, 28(3), pp. 309–369. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00019-8.

Berz, W. L. (1995) 'Working Memory in Music: A Theoretical Model', *Music*

*Perception*, 12(3), pp. 353–364. doi: 10.2307/40286188.

Besson, G. *et al.* (2012) ‘The speed of visual recognition memory’, *Visual Cognition*, 20(10), pp. 1131–1152. doi: 10.1080/13506285.2012.724034.

Besson, G. *et al.* (2015) ‘Fast, but not slow, familiarity is preserved in patients with amnesic mild cognitive impairment’, *Cortex*. Elsevier Ltd, 65, pp. 36–49. doi: 10.1016/j.cortex.2014.10.020.

Besson, G., Ceccaldi, M. and Barbeau, E. J. (2012) ‘L’évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance’, *Rev Neuropsychol*, 4(44), pp. 242–54. doi: 10.1684/nrp.2012.0238.

Best, P. J., White, A. M. and Minai, A. (2001) ‘Spatial Processing in the Brain: The Activity of Hippocampal Place Cells’, *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), pp. 459–486. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.459.

Bier, N. *et al.* (2008) ‘New learning in dementia: Transfer and spontaneous use of learning in everyday life functioning. Two case studies’, *Neuropsychological Rehabilitation*, 18(2), pp. 204–235. doi: 10.1080/09602010701406581.

Billé, M. and Martz, D. (2010) *La tyrannie du bien vieillir*. Le bord de l’eau.

Black, W. and Almeida, O. P. (2004) ‘A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care’, *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press, 16(3), pp. 295–315. doi: 10.1017/S1041610204000468.

Blackburn, D. J. *et al.* (2014) ‘Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency’, *British Medical Bulletin*, 112(1), pp. 71–81. doi: 10.1093/bmb/ldu029.

Blair, K. S. *et al.* (2007) ‘Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion’, *NeuroImage*, 35(1), pp. 430–440. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.048.

Blair, R. J. R. (2007) ‘The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy’, *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), pp. 387–392. doi: 10.1016/j.tics.2007.07.003.

Bliss, T. V. P. and Lømo, T. (1973) ‘Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path’, *The Journal of Physiology*, 232(2), pp. 331–356. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273.

Bobinski, M. *et al.* (1999) ‘MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer’s disease’, *Lancet*, 353(9146), pp. 38–40. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74869-8.

Bocquet, H. *et al.* (1996) ‘[Measuring the burden for carers of dependent elderly with the Zarit inventory].’, *Revue d’épidémiologie et de sante publique*, 44(1), pp. 57–65.

Bolló-Gasol, S. *et al.* (2014) ‘Ecological assessment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease using the Rivermead Behavioural Memory Test’, *Neurología (English Edition)*, 29(6), pp. 339–345. doi: 10.1016/j.nrleng.2013.07.001.

Bondi, M. W. *et al.* (2005) ‘fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease’, *Neurology*, 64(3), pp. 501–508. doi: 10.1212/01.WNL.0000150885.00929.7E.

Bonner, M. F. *et al.* (2016) ‘Semantics of the Visual Environment Encoded in Parahippocampal Cortex’, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(3), pp. 361–378. doi: 10.1162/jocn\_a\_00908.

Borsutzky, S. *et al.* (2008) ‘Confabulations in alcoholic Korsakoff patients’, *Neuropsychologia*, 46(13), pp. 3133–3143. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.005.

Boser, U., Wilhelm, M. and Hanna, R. (2014) ‘The power of the Pygmalion Effect: teacher expectations strongly predict college completion’, *Center for American Progress*, pp. 1–7.

Boshears, R. and Whitaker, H. (2013) ‘Phrenology and Physiognomy in Victorian Literature’, in *Progress in Brain Research*. doi: 10.1016/B978-0-444-63273-9.00006-X.

Bouati, N. *et al.* (2016) ‘L’épuisement des aidants familiaux: une crise intrafamiliale masquée? Approche psychodynamique et systémique’, *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 14(1), pp. 67–76. doi: 10.1684/pnv.2016.0585.

Bouazzaoui, B. *et al.* (2016) ‘Ageing-related stereotypes in memory: When the beliefs come true’, *Memory*, 24(5), pp. 659–668. doi: 10.1080/09658211.2015.1040802.

Bowles, B. *et al.* (2007) ‘Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(41), pp. 16382–16387. doi: 10.1073/pnas.0705273104.

Bowles, B. *et al.* (2010) ‘Double dissociation of selective recollection and familiarity impairments following two different surgical treatments for temporal-lobe epilepsy’, *Neuropsychologia*. Elsevier Ltd, 48(9), pp. 2640–2647. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.010.

Brayne, C., Fox, C. and Boustani, M. (2007) ‘Dementia screening in primary care: Is it time?’, *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 298(20), pp. 2409–2411. doi: 10.1001/jama.298.20.2409.

Brewin, C. R. (2014) ‘Episodic memory, perceptual memory, and their interaction: Foundations for a theory of posttraumatic stress disorder’, *Psychological Bulletin*, 140(1), pp. 69–97. doi: 10.1037/a0033722.

Brion, M. *et al.* (2017) ‘Source Memory in Korsakoff Syndrome: Disentangling the Mechanisms of Temporal Confusion’, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(3), pp. 596–607. doi: 10.1111/acer.13318.

Broca, P. (1861) ‘Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d’une observation d’aphémie.’, *Bull Soc Anthropol*, 6, pp. 330–357.

Brodsky, H. and Donkin, M. (2009) ‘Family caregivers of people with dementia’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), pp. 217–228. doi: 10.1002/gps.

Brown, J., Nolan, M. and Davies, S. (2008) ‘Bringing caring and competence into focus in gerontological nursing: A longitudinal, multi-method study’, *International Journal of Nursing Studies*, 45(5), pp. 654–667. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2007.01.004.

Brown, M. W. and Aggleton, J. P. (2001) ‘Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus?’, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group, 2(1), pp. 51–61. doi: 10.1038/35049064.

Brown, R. M. and Robertson, E. M. (2007) 'Inducing motor skill improvements with a declarative task', *Nature Neuroscience*, 10(2), pp. 148–149. doi: 10.1038/nn1836.

Bruce, V. and Young, A. (1986) 'Understanding face recognition Copyright', *British Journal of Psychology*, 77(3), pp. 305–327. doi: 10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x.

Bubb, E. J., Kinnavane, L. and Aggleton, J. P. (2017) 'Hippocampal–diencephalic–cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide', *Brain and Neuroscience Advances*, 1, p. 239821281772344. doi: 10.1177/2398212817723443.

Budson, A. E. *et al.* (2003) 'False Recognition in Alzheimer Disease: Evidence from Categorized Pictures', *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(1), pp. 16–27. doi: 10.1097/00146965-200303000-00003.

Lo Buono, V. *et al.* (2018) 'Qualitative Analysis of Mini Mental State Examination Pentagon in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Explorative Study', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Inc., 27(6), pp. 1666–1672. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.021.

Butters, M. A., Glisky, E. L. and Schacter, D. L. (1993) 'Transfer of new learning in memory-impaired patients', *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(2), pp. 219–230. doi: 10.1080/01688639308402559.

Buysse, D. J. *et al.* (1989) 'The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research', *Psychiatry Research*, 28(2), pp. 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.

Byszewski, A. M. *et al.* (2007) 'Dementia Diagnosis Disclosure', *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(2), pp. 107–114. doi: 10.1097/WAD.0b013e318065c481.

Calandra, C. *et al.* (2013) 'Clinical features and imaging findings in a case of Capgras syndrome', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, p. 1095. doi: 10.2147/NDT.S47293.

Camic, P. M., Williams, C. M. and Meeten, F. (2013) 'Does a "Singing Together Group" improve the quality of life of people with a dementia and their carers? A pilot evaluation study', *Dementia*, 12(2), pp. 157–176. doi: 10.1177/1471301211422761.

Campanelli, A. *et al.* (2016) 'Musical cognition in Alzheimer's disease: application of the Montreal Battery of Evaluation of Amusia', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1375(1), pp. 28–37. doi: 10.1111/nyas.13155.

Carbonneau, H., Caron, C. and Desrosiers, J. (2010) 'Development of a conceptual framework of positive aspects of caregiving in dementia', *Dementia*, 9(3), pp. 327–353. doi: 10.1177/1471301210375316.

Carbonnelle, S., Casini, A. and Klein, O. (2009) *Les représentations sociales de la démence: De l'alarmisme vers une image plus nuancée*. Edited by Fondation Roi Baudin. Bruxelles. Available at: <http://difusion.ulb.ac.be/vufind/Record/ULB-DIPOT:oai:dipot.ulb.ac.be:2013/59338/Details>.

Carlesimo, G. A. *et al.* (2007) 'Bilateral damage to the mammillo-thalamic tract impairs recollection but not familiarity in the recognition process: A single case investigation', *Neuropsychologia*, 45(11), pp. 2467–2479. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.025.

Carpentier, N. *et al.* (2008) 'Social Representations of Barriers to Care Early in the Careers of Caregivers of Persons With Alzheimer's Disease', *Research on Aging*, 30(3), pp.

334–357. doi: 10.1177/0164027507312113.

Carpentier, N. and White, D. (2013) ‘Perspective des parcours de vie et sociologie de l’individuation’, *Sociologie et sociétés*, 45(1), pp. 279–300. doi: 10.7202/1016404ar.

Carson, V. B. (2012) ‘The magic of music in Alzheimer’s disease.’, *Caring : National Association for Home Care magazine*.

Catani, M., Dell’Acqua, F. and Thiebaut de Schotten, M. (2013) ‘A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour’, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, pp. 1724–1737. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.

Caulo, M. *et al.* (2005) ‘Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome’, *Brain*. doi: 10.1093/brain/awh496.

Cavaco, S. *et al.* (2004) ‘The scope of preserved procedural memory in amnesia’, *Brain*, 127(8), pp. 1853–1867. doi: 10.1093/brain/awh208.

Ceccaldi, M., Clarke, S. and Meulemans, T. (2008) ‘De la perception à l’apprentissage’, *Revue Neurologique*, 164(SUPPL. 3). doi: 10.1016/S0035-3787(08)73305-8.

Chainay, H. (2005) ‘Déficit de la mémoire sémantique dans la démence de type Alzheimer’, in Ergis, A.-M., Gély-Nargeot, M., and Van der Linden, M. (eds) *Les troubles de la mémoire dans la maladie d’Alzheimer*. Paris: Solal, p. 421.

Charlesworth, G. M., Tzimoula, X. M. and Newman, S. P. (2007) ‘Carers Assessment of Difficulties Index (CADI): Psychometric properties for use with carers of people with dementia’, *Aging and Mental Health*, 11(2), pp. 218–225. doi: 10.1080/13607860600844523.

Chételat, G. *et al.* (2005) ‘FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment’, *Neurocase*, 11(1), pp. 14–25. doi: 10.1080/13554790490896938.

Chételat, G. (2013) ‘Alzheimer disease: A $\beta$ -independent processes-rethinking preclinical AD’, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group, 9(3), pp. 123–124. doi: 10.1038/nrneurol.2013.21.

Chiang, C. Y. *et al.* (2015) ‘Caring stress, suicidal attitude and suicide care ability among family caregivers of suicidal individuals: A path analysis’, *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 22(10), pp. 792–800. doi: 10.1111/jpm.12267.

Choi, J. and Hannafin, M. (1995) ‘Situated cognition and learning environments’, *Educational Technology Research and Development*, 43(2), pp. 53–69.

Chow, S.-C., Lehr, R. G. and Pong, A. (2010) ‘ROC Curve’, in *Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics*. doi: 10.3109/9781439822463.189.

Cipolotti, L. and Bird, C. M. (2006) ‘Amnesia and the hippocampus’, *Current Opinion in Neurology*, 19(6), pp. 593–598. doi: 10.1097/01.wco.0000247608.42320.f9.

Clark, I. A. *et al.* (2020) ‘Does hippocampal volume explain performance differences on hippocampal-dependant tasks?’, *NeuroImage*. Elsevier Inc., 221(May), p. 117211. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117211.

Clark, I. A. and Maguire, E. A. (2016) ‘Remembering Preservation in Hippocampal Amnesia’, *Annual Review of Psychology*, 67(1), pp. 51–82. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033739.

Clark, P. G. (2002) 'Values and voices in teaching gerontology and geriatrics: case studies as stories.', *The Gerontologist*, 42(3), pp. 297–303.

Clarke, A. and Tyler, L. K. (2014) 'Object-Specific Semantic Coding in Human Perirhinal Cortex', *Journal of Neuroscience*, 34(14), pp. 4766–4775. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2828-13.2014.

Clements-Cortés, A. (2015) 'Singing for Health, Connection and Care', *Music and Medicine*, 7(4), pp. 13–23.

Conrad, C. (2010) 'Music for healing: from magic to medicine', *The Lancet*, 376(9757), pp. 1980–1981. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62251-9.

Cook, S. E. *et al.* (2003) 'Psychotic symptoms in Alzheimer disease: Evidence for subtypes', *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(4), pp. 406–413. doi: 10.1097/00019442-200307000-00003.

Coppalle, R. *et al.* (2019) 'Recognition-based memory through familiarity assessment in severe Alzheimer's disease', *Brain and Cognition*, 137(December), p. 103639. doi: 10.1016/j.bandc.2019.10.008.

Coppalle, R. *et al.* (2020) 'New Long-Term Encoding in Severely Amnesic Alzheimer's Disease Patients Revealed Through Repeated Exposure to Artistic Items', *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(4), pp. 1567–1579. doi: 10.3233/JAD-191318.

Coppalle, R., Platel, H. and Groussard, M. (2018) 'L'accompagnement des aidants de personnes atteintes de maladies d'Alzheimer ou apparentées : renouveler les approches théoriques de l'accompagnement en France', *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 16(4), pp. 399–408. doi: 10.1684/pnv.2018.0763.

Cornett, P. and Hall, J. (2008) 'Issues in disclosing a diagnosis of dementia', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(3), pp. 251–256. doi: 10.1016/j.acn.2008.01.001.

Coudin, G. (2004) 'La réticence des aidants familiaux à recourir aux services gérontologiques: Une approche psychosociale.', *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillessement*, 2(4), pp. 285–296.

Coudin, G. (2005) 'Les familles de malades atteints de maladie d'Alzheimer et leur réticence par rapport à l'aide professionnelle (Commentaire)', *Sciences Sociales et Sante*, 23(3), pp. 95–104. doi: 10.3406/sosan.2005.1661.

Coudin, G. and Mollard, J. (2011) 'Être aidant de malade Alzheimer : Difficultés, stratégies de faire face et gratifications Première étape de validation du CADI-CAMI-CASI auprès d'un échantillon français d'aidants familiaux', *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 9(3), pp. 363–378. doi: 10.1684/pnv.2011.0286.

Cowles, A. *et al.* (2003) 'Musical Skill in Dementia: A Violinist Presumed to Have Alzheimer's Disease Learns to Play a New Song', *Neurocase*, 9(6), pp. 493–503. doi: 10.1076/neur.9.6.493.29378.

Crellin, N. E. *et al.* (2014) 'Self-efficacy and health-related quality of life in family carers of people with dementia: A systematic review', *Aging and Mental Health*. Taylor & Francis, 18(8), pp. 954–969. doi: 10.1080/13607863.2014.915921.

Cross, A. J. *et al.* (1981) 'Reduced dopamine-beta-hydroxylase activity in Alzheimer's disease', *BMJ*, 282(6258), pp. 93–94. doi: 10.1136/bmj.282.6258.93.

Cuddy, L. L. *et al.* (2012) ‘Memory for Melodies and Lyrics in Alzheimer’s Disease’, *Music Perception*, 29(5), pp. 479–491. doi: 10.1525/mp.2012.29.5.479.

Cuddy, L. L. and Duffin, J. (2005) ‘Music, memory, and Alzheimer’s disease: Is music recognition spared in dementia, and how can it be assessed?’, *Medical Hypotheses*, 64(2), pp. 229–235. doi: 10.1016/j.mehy.2004.09.005.

Cummings, J. L. (1997) ‘The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients.’, *Neurology*, 48(5 Suppl 6), pp. 10S–16S. doi: 10.1212/WNL.48.5\_Suppl\_6.10S.

Dalton, M. A. and Maguire, E. A. (2017) ‘The pre/parasubiculum: a hippocampal hub for scene-based cognition?’, *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier Ltd, 17, pp. 34–40. doi: 10.1016/j.cobeha.2017.06.001.

Damasio, A. (1994) *Descartes’ error: Emotion, rationality and the human brain*, New York: Putnam.

Damasio, H. *et al.* (1983) ‘Quantitative Computed Tomographic Analysis in the Diagnosis of Dementia’, *Archives of Neurology*, 40(12), pp. 715–719. doi: 10.1001/archneur.1983.04050110033004.

Davidson, R. J. (2000) ‘Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation--A Possible Prelude to Violence’, *Science*, 289(5479), pp. 591–594. doi: 10.1126/science.289.5479.591.

Deason, R. G. *et al.* (2015) ‘Preserved conceptual implicit memory for pictures in patients with Alzheimer’s disease’, *Brain and Cognition*, 99(11), pp. 112–117. doi: 10.1016/j.bandc.2015.07.008.

Deason, R. G. *et al.* (2019) ‘Explicit and implicit memory for music in healthy older adults and patients with mild Alzheimer’s disease’, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Routledge, 41(2), pp. 158–169. doi: 10.1080/13803395.2018.1510904.

Deeken, J. F. *et al.* (2003) ‘Care for the caregivers: A review of self-report instruments developed to measure the burden, needs, and quality of life of informal caregivers’, *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(4), pp. 922–953. doi: 10.1016/S0885-3924(03)00327-0.

Delhaye, E. *et al.* (2019) ‘Do Alzheimer’s Disease Patients Benefit From Prior-Knowledge in Associative Recognition Memory?’, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(04), pp. 443–452. doi: 10.1017/S1355617718001212.

Deloche, G. and Hannequin, D. (1997) *Test de dénomination orale d’images: DO80*. Paris: Centre de Psychologie appliquée.

Desgranges, B. *et al.* (1996) ‘Memory disorders in Alzheimer’s disease and the organization of human memory’, *Cortex*. Masson SpA, 32(3), pp. 387–412. doi: 10.1016/S0010-9452(96)80001-3.

Desgranges, B. and Eustache, F. (2011) ‘Les conceptions de la mémoire déclarative d’Endel Tulving et leurs conséquences actuelles’, *Rev Neuropsychol*, 3(2), pp. 94–103. doi: 10.1684/nrp.2011.0169.

Deslauriers, S. *et al.* (2001) ‘Validity and reliability of the Cohen-Mansfield Agitation’, *Canadian Journal on Aging*, 20(3), pp. 373–384. doi: 10.1017/s0714980800012836.

Despotović, I., Goossens, B. and Philips, W. (2015) ‘MRI segmentation of the human

brain: Challenges, methods, and applications’, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015. doi: 10.1155/2015/450341.

DeWitt, S. J., Aslan, S. and Filbey, F. M. (2014) ‘Adolescent risk-taking and resting state functional connectivity’, *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 222(3), pp. 157–164. doi: 10.1016/j.psychresns.2014.03.009.

Diana, R. A., Yonelinas, A. P. and Ranganath, C. (2007) ‘Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model’, *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), pp. 379–386. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.001.

Diana, R. A., Yonelinas, A. P. and 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), pp. 730–740. doi: 10.1037/0278-7393.34.4.730.

Diana, R. A., Yonelinas, A. P. and Ranganath, C. (2010) ‘Medial temporal lobe activity during source retrieval reflects information type, not memory strength’, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8), pp. 1808–1818. doi: 10.1162/jocn.2009.21335.

Diaz, M. *et al.* (2004) ‘Category size effects in semantic and letter fluency in Alzheimer’s patients’, *Brain and Language*, 89(1), pp. 108–114. doi: 10.1016/S0093-934X(03)00307-9.

De Divitiis, E. (2010) ‘The magical power of music’, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc., 73(5), pp. 454–455. doi: 10.1016/j.wneu.2010.03.003.

Dolan, R. J. *et al.* (2000) ‘Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval’, *NeuroImage*, 11(3), pp. 203–209. doi: 10.1006/nimg.2000.0538.

Dolan, R. J. (2002) ‘Neuroscience and psychology: Emotion, cognition, and behavior’, *Science*, 298(5596), pp. 1191–1194. doi: 10.1126/science.1076358.

Donaldson, W. (1996) ‘The role of decision processes in’, *Memory & cognition*, 24(4), pp. 523–533.

Doody, R. S. *et al.* (2010) ‘Predicting progression of Alzheimer’s disease’, *Alzheimer’s Research & Therapy*, 2(1), p. 2. doi: 10.1186/alzrt25.

Dossani, R. H., Missios, S. and Nanda, A. (2015) ‘The Legacy of Henry Molaison (1926-2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory’, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc., pp. 1127–1135. doi: 10.1016/j.wneu.2015.04.031.

Droes, R.-M. *et al.* (2006) ‘Quality of life in dementia in perspective: An explorative study of variations in opinions among people with dementia and their professional caregivers, and in literature’, in *Dementia*. Scienpress. Scienpress Ltd, pp. 533–558. doi: 10.1177/1471301206069929.

Dubois, B. *et al.* (2002) ‘[“The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer’s disease].’, *Presse medicale*, 31(36), pp. 1696–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467149>.

Dubois, B. *et al.* (2014) ‘Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: The IWG-2 criteria’, *The Lancet Neurology*, 13(6), pp. 614–629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

Ducharme, F. *et al.* (2010) 'Mise à l'essai d'un outil d'évaluation des besoins de soutien des proches - aidants d'un parent âgé à domicile : un outil ayant un potentiel d'application en Europe francophone', *Recherche en soins infirmiers*, 101(2), p. 67. doi: 10.3917/rsi.101.0067.

Ducharme, F. *et al.* (2011) 'Challenges associated with transition to caregiver role following diagnostic disclosure of Alzheimer disease: A descriptive study', *International Journal of Nursing Studies*, 48(9), pp. 1109–1119. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.02.011.

Duchek, J. M., Balota, D. A. and Thessing, V. C. (1998) 'Inhibition of Visual and Conceptual Information During Reading in Healthy Aging and Alzheimer's Disease', *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 5(3), pp. 169–181. doi: 10.1076/anec.5.3.169.616.

Dudas, R. B. *et al.* (2005) 'Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment', *Neuropsychologia*, 43(9), pp. 1266–1276. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005.

Duff, M. C. and Brown-Schmidt, S. (2017) 'Hippocampal Contributions to Language Use and Processing', in Hannula, D. E. and Duff, M. C. (eds) *The Hippocampus from Cells to Systems: Structure, Connectivity, and Functional Contributions to Memory and Flexible Cognition*, pp. 1–589. doi: 10.1007/978-3-319-50406-3.

Dumont, C. *et al.* (2016) 'La psycho-éducation dans la maladie d'Alzheimer', *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 16(92), pp. 101–106. doi: 10.1016/j.npg.2015.06.003.

Duncan, K., Curtis, C. and Davachi, L. (2009) 'Distinct memory signatures in the hippocampus: Intentional states distinguish match and mismatch enhancement signals', *Journal of Neuroscience*, 29(1), pp. 131–139. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2998-08.2009.

Dunn, J. C. (2004) 'Remember-Know: A Matter of Confidence', *Psychological Review*, 111(2), pp. 524–542. doi: 10.1037/0033-295X.111.2.524.

Dupuis, S. L. *et al.* (2016) 'Re-claiming citizenship through the arts', *Dementia*. SAGE Publications, 15(3), pp. 358–380. doi: 10.1177/1471301216637206.

Easton, A., Webster, L. A. D. and Eacott, M. J. (2012) 'The episodic nature of episodic-like memories', *Learning & Memory*, 19(4), pp. 146–150. doi: 10.1101/lm.025676.112.

Edmonds, E. C. *et al.* (2014) 'Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment', *Journal of the International Neuropsychological Society*. doi: 10.1017/S135561771400068X.

Egan, J. P. (1958) 'Recognition memory and the operating characteristic.', *USAF Operational Applications Laboratory Technical Note*.

Eggenberger, E., Heimerl, K. and Bennett, M. I. (2013) 'Communication skills training in dementia care: a systematic review of effectiveness, training content, and didactic methods in different care settings', *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press, 25(03), pp. 345–358. doi: 10.1017/S1041610212001664.

Ehri, L. C. and McCormick, S. (1998) 'Phases of word learning: Implications for instruction with delayed and disabled readers', *Reading and Writing Quarterly*, 14(2), pp. 135–163. doi: 10.1080/1057356980140202.

Eichenbaum, H., Otto, T. and Cohen, N. J. (1992) 'The hippocampus—what does it do?', *Behavioral and Neural Biology*, 57(1), pp. 2–36. doi: 10.1016/0163-1047(92)90724-I.

Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P. and Ranganath, C. (2007) 'The Medial Temporal

Lobe and Recognition Memory’, *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), pp. 123–152. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328.

Ellis, H. D. and Lewis, M. B. (2001) ‘Capgras delusion: a window on face recognition’, *Trends in Cognitive Sciences*, 5(4), pp. 149–156. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01620-X.

Embree, L. M., Budson, A. E. and Ally, B. A. (2012) ‘Memorial familiarity remains intact for pictures but not for words in patients with amnesic mild cognitive impairment’, *Neuropsychologia*, 50(9), pp. 2333–2340. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.001.

Ernst, M., Pine, D. S. and Hardin, M. (2006) ‘Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence’, *Psychological Medicine*, 36(3), pp. 299–312. doi: 10.1017/S0033291705005891.

Eschrich, S., Münte, T. F. and Altenmüller, E. O. (2008) ‘Unforgettable film music: The role of emotion in episodic long-term memory for music’, *BMC Neuroscience*, 9(1), p. 48. doi: 10.1186/1471-2202-9-48.

Estévez-González, A. *et al.* (2004) ‘Semantic Knowledge of Famous People in Mild Cognitive Impairment and Progression to Alzheimer’s Disease’, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Karger Publishers, 17(3), pp. 188–195. doi: 10.1159/000076355.

Etters, L., Goodall, D. and Harrison, B. E. (2008) ‘Caregiver burden among dementia patient caregivers: A review of the literature’, *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(8), pp. 423–428. doi: 10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x.

Ettliger, M., Margulis, E. H. and Wong, P. C. M. (2011) ‘Implicit Memory in Music and Language’, *Frontiers in Psychology*, 2(SEP), p. 211. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00211.

Euser, A. M., Oosterhoff, M. and van Balkom, I. (2016) ‘Stuck song syndrome: musical obsessions — when to look for OCD’, *British Journal of General Practice*, 66(643), pp. 90–90. doi: 10.3399/bjgp16X683629.

Eustache, F. *et al.* (2006) ‘La maladie d’Alzheimer et la mémoire humaine’, *Revue Neurologique*, 162(10), pp. 929–939. doi: 10.1016/S0035-3787(06)75102-5.

Eustache, F. and Desgranges, B. (2008) ‘MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory’, *Neuropsychology Review*, 18(1), pp. 53–69. doi: 10.1007/s11065-008-9052-3.

Eustache, F., Desgranges, B. and Messerli, P. (1996) ‘Edouard Claparède et la mémoire humaine’, *Revue Neurologique*, 152(10), pp. 602–610.

Eustache, F., Viard, A. and Desgranges, B. (2016) ‘The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking’, *Neuropsychologia*. Elsevier, 87, pp. 96–109. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006.

Farias, S. T., Mungas, D. and Jagust, W. (2005) ‘Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: Dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders’, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), pp. 827–834. doi: 10.1002/gps.1367.

Farovik, A. *et al.* (2011) ‘Amygdala lesions selectively impair familiarity in recognition memory’, *Nature Neuroscience*, 14(11), pp. 1416–1417. doi: 10.1038/nn.2919.

Farran, C. J. *et al.* (1999) ‘Finding meaning through caregiving: Development of an instrument for family caregivers of persons with Alzheimer’s disease’, *Journal of Clinical*

*Psychology*, 55(9), pp. 1107–1125. doi: 10.1002/(SICI)1097-4679(199909)55:9<1107::AID-JCLP8>3.0.CO;2-V.

Ferreira, D. *et al.* (2017) ‘Distinct subtypes of Alzheimer’s disease based on patterns of brain atrophy: Longitudinal trajectories and clinical applications’, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 7(1), p. 46263. doi: 10.1038/srep46263.

Ferreri, L. *et al.* (2013) ‘Music improves verbal memory encoding while decreasing prefrontal cortex activity: an fNIRS study’, *Frontiers in Microbiology*, 7. doi: 10.3389/fnhum.2013.00779.

Fisk, J. D. *et al.* (2007) ‘Disclosure of the diagnosis of dementia’, *Alzheimer’s and Dementia*, 3(4), pp. 404–410. doi: 10.1016/j.jalz.2007.07.008.

Fitts, P. M. (1954) ‘The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement.’, *Journal of Experimental Psychology*, 47(6), pp. 381–391. doi: 10.1037/h0055392.

Fleischman, D. A. *et al.* (1998) ‘Object decision priming in Alzheimer’s disease’, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(5), pp. 435–446. doi: 10.1017/S1355617798455036.

Fleischman, D. A. and Gabrieli, J. D. E. (1998) ‘Repetition priming in normal aging and Alzheimer’s disease: A review of findings and theories.’, *Psychology and Aging*, 13(1), pp. 88–119. doi: 10.1037/0882-7974.13.1.88.

Fletcher, P. D. *et al.* (2015) ‘Auditory hedonic phenotypes in dementia: A behavioural and neuroanatomical analysis’, *Cortex*. Elsevier Ltd, 67, pp. 95–105. doi: 10.1016/j.cortex.2015.03.021.

Folle, A. D., Shimizu, H. E. and Naves, J. de O. S. (2016) ‘Social representation of Alzheimer’s disease for family caregivers: stressful and rewarding’, *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 50(1), pp. 79–85. doi: 10.1590/S0080-623420160000100011.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1975) “‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician’, *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), pp. 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

Folville, A. and Fortier, J. (2018) ‘L’apport de l’imagerie à la neuropsychologie’, *Revue de neuropsychologie*, 10(1), p. 28. doi: 10.3917/rne.101.0028.

Fornazzari, L. *et al.* (2006) ‘Preservation of episodic musical memory in a pianist with Alzheimer disease’, *Neurology*, 66(4), pp. 610–611. doi: 10.1212/01.WNL.0000198242.13411.FB.

Fortin, N. J., Wright, S. P. and Eichenbaum, H. (2004) ‘Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus’, *Nature*, 431(7005), pp. 188–191. doi: 10.1038/nature02853.

Fraile, E. *et al.* (2019) ‘The effect of learning an individualized song on autobiographical memory recall in individuals with Alzheimer’s disease: A pilot study’, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Routledge, 41(7), pp. 760–768. doi: 10.1080/13803395.2019.1617837.

Freitas, C. *et al.* (2018) ‘Neural Correlates of Familiarity in Music Listening: A Systematic Review and a Neuroimaging Meta-Analysis.’, *Frontiers in neuroscience*,

12(October), p. 686. doi: 10.3389/fnins.2018.00686.

Fung, Y. R. *et al.* (2019) 'Alzheimer's Disease Brain MRI Classification: Challenges and Insights'. Available at: <http://arxiv.org/abs/1906.04231>.

Gagnepain, P. *et al.* (2008) 'Perceptual priming enhances the creation of new episodic memories', *Consciousness and Cognition*, 17(1), pp. 276–287. doi: 10.1016/j.concog.2007.03.006.

Gale, C. R. and Cooper, C. (2017) 'Attitudes to Ageing and Change in Frailty Status: The English Longitudinal Study of Ageing', *Gerontology*, 64(1), pp. 58–66. doi: 10.1159/000477169.

Gallo, D. A. *et al.* (2004) 'Associative Recognition in Alzheimer's Disease: Evidence for Impaired Recall-to-Reject.', *Neuropsychology*, 18(3), pp. 556–563. doi: 10.1037/0894-4105.18.3.556.

Gardette, V., Coley, N. and Andrieu, S. (2010) 'Non-pharmacologic therapies: a different approach to AD', *The Canadian Review of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 13(3), pp. 13–22.

Gardiner, J. M. and Parkin, A. J. (1990) 'Attention and recollective experience in recognition memory', *Memory & Cognition*, 18(6), pp. 579–583. doi: 10.3758/BF03197100.

Gentile, A., Boca, S. and Giammusso, I. (2018) "“You play like a Woman!” Effects of gender stereotype threat on Women's performance in physical and sport activities: A meta-analysis', *Psychology of Sport and Exercise*. Elsevier, 39(June), pp. 95–103. doi: 10.1016/j.psychsport.2018.07.013.

Geurten, M., Lloyd, M. and Willems, S. (2017) 'Hearing “Quack” and remembering a duck: Evidence for fluency attribution in young Children', *Child Development*, 88(2), pp. 514–522. doi: 10.1111/cdev.12614.

Ghuman, A. S. *et al.* (2008) 'The effects of priming on frontal-temporal communication', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(24), pp. 8405–8409. doi: 10.1073/pnas.0710674105.

Giannakopoulos, P. *et al.* (1998) 'Pathologic Correlates of Apraxia in Alzheimer Disease', *Archives of Neurology*, 55(5), p. 689. doi: 10.1001/archneur.55.5.689.

Gieselmann, J. A., Stark, N. and Farruggia, M. J. (2000) 'Implications of the situated learning model for teaching and learning nursing research.', *Journal of continuing education in nursing*. SLACK Incorporated, 31(6), pp. 263–268; quiz 284. doi: 10.3928/0022-0124-20001101-07.

Giffard, B. *et al.* (2001) 'The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: New insights from hyperpriming effects', *Brain*, 124(8), pp. 1522–1532. doi: 10.1093/brain/124.8.1522.

Giffard, B. *et al.* (2008) 'The neural substrates of semantic memory deficits in early Alzheimer's disease: Clues from semantic priming effects and FDG-PET', *Neuropsychologia*, 46(6), pp. 1657–1666. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.031.

Gigi, A. *et al.* (2010) 'Prefrontal Compensatory Mechanism May Enable Normal Semantic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment (MCI)', *Journal of Neuroimaging*, 20(2), pp. 163–168. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00386.x.

- Gilmore, A. W., Nelson, S. M. and McDermott, K. B. (2015) 'A parietal memory network revealed by multiple MRI methods', *Trends in Cognitive Sciences*, 19(9), pp. 534–543. doi: 10.1016/j.tics.2015.07.004.
- Gilsoul, J. and Ouvrard, C. (2018) 'L'intérêt respectif des études de cas et des études de groupes', *Revue de neuropsychologie*. CAIRN, 10(1), p. 21. doi: 10.3917/rne.101.0021.
- Goedert, M. and Spillantini, M. G. (2006) 'A Century of Alzheimer's Disease', *Science*, 314(5800), pp. 777–781. doi: 10.1126/science.1132814.
- Gold, B. P. *et al.* (2013) 'Pleasurable music affects reinforcement learning according to the listener', *Frontiers in Psychology*, 4(AUG), p. 541. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00541.
- Gold, B. P. *et al.* (2019) 'Predictability and uncertainty in the pleasure of music: A reward for learning?', *Journal of Neuroscience*, 39(47), pp. 9397–9409. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0428-19.2019.
- Golden, A. *et al.* (2017) 'The Challenges of Developing a Participatory Arts Intervention for Caregivers of Persons with Dementia', *Cureus*, 9(4). doi: 10.7759/cureus.1154.
- Golden, H. L. *et al.* (2017) 'Music perception in dementia', *Journal of Alzheimer's Disease*. Edited by T. Särkämö. IOS Press, 55(3), pp. 933–949. doi: 10.3233/JAD-160359.
- Goris, E. D., Ansel, K. N. and Schutte, D. L. (2016) 'Quantitative systematic review of the effects of non-pharmacological interventions on reducing apathy in persons with dementia', *Journal of Advanced Nursing*, 72(11), pp. 2612–2628. doi: 10.1111/jan.13026.
- Graf, P. and Schacter, D. L. (1985) 'Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects.', *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11(3), pp. 501–518. doi: 10.1037/0278-7393.11.3.501.
- Grandmaison, E. (2003) 'A Critical Review of Memory Stimulation Programs in Alzheimer's Disease', *Journal of Neuropsychiatry*, 15(2), pp. 130–144. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15.2.130.
- Greene, J. D. W., Baddeley, A. D. and Hodges, J. R. (1996) 'Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test', *Neuropsychologia*, 34(6), pp. 537–551. doi: 10.1016/0028-3932(95)00151-4.
- Greene, J. D. W., Hodges, J. R. and Baddeley, A. D. (1995) 'Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type', *Neuropsychologia*, 33(12), pp. 1647–1670. doi: 10.1016/0028-3932(95)00046-1.
- Greicius, M. D. *et al.* (2003) 'Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study', *Hippocampus*, 13(1), pp. 164–174. doi: 10.1002/hipo.10064.
- Grimaldi, A. (2010) 'Les différents habits de l'« expert profane »', *Les Tribunes de la santé*, 27(2), p. 91. doi: 10.3917/seve.027.0091.
- Grober, E. *et al.* (1988) 'Screening for dementia by memory testing.', *Neurology*, 38(June), pp. 900–903. doi: 10.1212/WNL.38.6.900.
- Grossman, M. (2002) 'Frontotemporal dementia: A review', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(4), pp. 566–583. doi: 10.1017/S1355617702814357.

Groussard, M. *et al.* (2009) 'Neural correlates underlying musical semantic memory', in *Annals of the New York Academy of Sciences*, pp. 278–281. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04784.x.

Groussard, M., Viader, F., *et al.* (2010) 'Musical and verbal semantic memory: two distinct neural networks?', *NeuroImage*, 49(3), pp. 2764–73. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.039.

Groussard, M., Rauchs, G., *et al.* (2010) 'The neural substrates of musical memory revealed by fMRI and two semantic tasks.', *NeuroImage*, 53(4), pp. 1301–9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.013.

Groussard, M. *et al.* (2019) 'Preservation of Musical Memory Throughout the Progression of Alzheimer's Disease? Toward a Reconciliation of Theoretical, Clinical, and Neuroimaging Evidence', *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press, 68(3), pp. 857–883. doi: 10.3233/JAD-180474.

Guarino, A. *et al.* (2019) 'Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. doi: 10.3389/fnagi.2018.00437.

Guichet, F. and Hennion, A. (2009) 'Vivre avec Alzheimer, vivre avec un « Alzheimer »', *Gérontologie et société*, 32 / n° 12(1), p. 117. doi: 10.3917/g.s.128.0117.

Guillery-Girard, B. *et al.* (2013) "'Disorganized in time": Impact of bottom-up and top-down negative emotion generation on memory formation among healthy and traumatized adolescents', *Journal of Physiology-Paris*, 107(4), pp. 247–254. doi: 10.1016/j.jphysparis.2013.03.004.

Guillery, B. *et al.* (2001) 'Semantic acquisition without memories: Evidence from transient global amnesia', *NeuroReport*, 12(17), pp. 3865–3869. doi: 10.1097/00001756-200112040-00052.

de Haan, E. H. F. and Newcombe, F. (1991) 'A Dissociation Between the Sense of Familiarity and Access to Semantic Information Concerning Familiar People', *European Journal of Cognitive Psychology*. Taylor & Francis Group , 3(1), pp. 51–67. doi: 10.1080/09541449108406219.

de Haan, E. H. F., Newcombe, F. and Young, A. (1987) 'Face Recognition Without Awareness', *Cognitive Neuropsychology*. Taylor & Francis Group , 4(4), pp. 385–415. doi: 10.1080/02643298708252045.

Hagan, R. *et al.* (2014) 'Reducing loneliness amongst older people: a systematic search and narrative review', *Aging & Mental Health*, 18(6), pp. 683–693. doi: 10.1080/13607863.2013.875122.

Halpern, A. R. and O'Connor, M. G. (2000) 'Implicit memory for music in Alzheimer's disease', *Neuropsychology*, 14(3), pp. 391–397. doi: 10.1037/0894-4105.14.3.391.

Halpern, A. R. and Zatorre, R. J. (1999) 'When that tune runs through your head: A PET investigation of auditory imagery for familiar melodies', *Cerebral Cortex*, 9(7), pp. 697–704. doi: 10.1093/cercor/9.7.697.

Hamann, S. B. and Squire, L. R. (1995) 'On the acquisition of new declarative knowledge in amnesia.', *Behavioral Neuroscience*, 109(6), pp. 1027–1044. doi: 10.1037/0735-7044.109.6.1027.

Hardy, J. and Higgins, G. (1992) 'Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis', *Science*, 256(5054), pp. 184–185. doi: 10.1126/science.1566067.

Harris, P. B. and Caporella, C. A. (2014) 'An Intergenerational Choir Formed to Lessen Alzheimer's Disease Stigma in College Students and Decrease the Social Isolation of People With Alzheimer's Disease and Their Family Members', *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr.* SAGE Publications, 29(3), pp. 270–281. doi: 10.1177/1533317513517044.

Hartley, A. *et al.* (2018) 'Successful aging: The role of cognitive gerontology', *Experimental Aging Research*, 44(1), pp. 82–93. doi: 10.1080/0361073X.2017.1398849.

Hartmann, A. (2009) 'Les aidants naturels : quelles propositions d'accompagnement psychologique ??motionnel, cognitif et comportemental?', *Journal de Therapie Comportementale et Cognitive*, 19(4), pp. 159–162. doi: 10.1016/j.jtcc.2009.10.006.

Hassabis, D. and Maguire, E. A. (2007) 'Deconstructing episodic memory with construction', *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), pp. 299–306. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.001.

Hassabis, D. and Maguire, E. A. (2009) 'The construction system of the brain', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), pp. 1263–1271. doi: 10.1098/rstb.2008.0296.

Haustgen, T. and Bourgeois, M.-L. (2007) 'L'évolution du concept de mythomanie dans l'histoire de la psychiatrie', *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 165(5), pp. 334–344. doi: 10.1016/j.amp.2007.03.013.

Hayes, B. K. *et al.* (2017) 'Comparing single- and dual-process models of memory development', *Developmental Science*, 20(6), p. e12469. doi: 10.1111/desc.12469.

Hébert, R., Bravo, G. and Girouard, D. (1993) 'Fidélité de la traduction française de trois instruments d'évaluation des aidants naturels de malades déments', *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*, 12(03), pp. 324–337. doi: 10.1017/S0714980800013726.

Heinrichs, R. W. (1990) 'Current and emergent applications of neuropsychological assessment: Problems of validity and utility.', *Professional Psychology: Research and Practice*, 21(3), pp. 171–176. doi: 10.1037/0735-7028.21.3.171.

Hendry, M. *et al.* (2013) 'Why do we want the right to die? A systematic review of the international literature on the views of patients, carers and the public on assisted dying', *Palliative Medicine*, 27(1), pp. 13–26. doi: 10.1177/0269216312463623.

Henke, K. *et al.* (1999) 'Human hippocampus associates information in memory', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(10), pp. 5884–5889. doi: 10.1073/pnas.96.10.5884.

Henke, K. (2010) 'A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness', *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), pp. 523–532. doi: 10.1038/nrn2850.

Henson, R. N. and Gagnepain, P. (2010) 'Predictive, interactive multiple memory systems', *Hippocampus*, 20(11), pp. 1315–1326. doi: 10.1002/hipo.20857.

Herholz, S. C., Herholz, R. S. and Herholz, K. (2013) 'Non-pharmacological interventions and neuroplasticity in early stage Alzheimer's disease', *Expert Review of*

*Neurotherapeutics*. Taylor & Francis, 13(11), pp. 1235–1245. doi: 10.1586/14737175.2013.845086.

Hirstein, W. (2010) ‘The misidentification syndromes as mindreading disorders’, *Cognitive Neuropsychiatry*, 15(1–3), pp. 233–260. doi: 10.1080/13546800903414891.

Hirstein, W. and Ramachandran, V. S. (1997) ‘Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons’, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 264(1380), pp. 437–444. doi: 10.1098/rspb.1997.0062.

Hodges, J. R. and Patterson, K. (1995) ‘Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer’s disease? Neuroanatomical and diagnostic implications’, *Neuropsychologia*, 33(4), pp. 441–459. doi: 10.1016/0028-3932(94)00127-B.

Hodges, J. R., Salmon, D. P. and Butters, N. (1992) ‘Semantic memory impairment in Alzheimer’s disease: Failure of access or degraded knowledge?’, *Neuropsychologia*, 30(4), pp. 301–314. doi: 10.1016/0028-3932(92)90104-T.

Holdstock, J. (2002) ‘Differential involvement of the hippocampus and temporal lobe cortices in rapid and slow learning of new semantic information’, *Neuropsychologia*, 40(7), pp. 748–768. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00192-0.

Holdstock, J. S. *et al.* (2005) ‘Item recognition is less impaired than recall and associative recognition in a patient with selective hippocampal damage’, *Hippocampus*, 15(2), pp. 203–215. doi: 10.1002/hipo.20046.

Hong, G. R. S. and Song, J. A. (2009) ‘Relationship between familiar environment and wandering behaviour among Korean elders with dementia’, *Journal of Clinical Nursing*, 18(9), pp. 1365–1373. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02566.x.

Horn, M. *et al.* (2016) ‘The multiple neural networks of familiarity: A meta-analysis of functional imaging studies’, *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 16(1), pp. 176–190. doi: 10.3758/s13415-015-0392-1.

De Houwer, J. and Hughes, S. (2017) ‘Environmental regularities as a concept for carving up the realm of learning research: Implications for Relational Frame Theory’, *Journal of Contextual Behavioral Science*, 6(3), pp. 343–346. doi: 10.1016/j.jcbs.2016.07.002.

Howard, D. V. *et al.* (2008) ‘Aging and Implicit Learning of an Invariant Association’, *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 63(2), pp. P100–P105. doi: 10.1093/geronb/63.2.P100.

Hsieh, S. *et al.* (2011) ‘Neural basis of music knowledge: Evidence from the dementias’, *Brain*, 134(9), pp. 2523–2534. doi: 10.1093/brain/awr190.

Huber, D. E. *et al.* (2008) ‘Effects of Repetition Priming on Recognition Memory: Testing a Perceptual Fluency-Disfluency Model’, *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 34(6), pp. 1305–1324. doi: 10.1037/a0013370.

Innes, A., Page, S. J. and Cutler, C. (2016) ‘Barriers to leisure participation for people with dementia and their carers: An exploratory analysis of carer and people with dementias experiences’, *Dementia*, 15(6), pp. 1643–1665. doi: 10.1177/1471301215570346.

Inoue, K., Yagi, Y. and Sato, N. (2018) ‘The mere exposure effect for visual image’, *Memory & Cognition*, 46(2), pp. 181–190. doi: 10.3758/s13421-017-0756-6.

Inserm (2007) *Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Edited by INSERM.

Irish, M. and van Kesteren, M. T. R. (2018) 'New Perspectives on the Brain Lesion Approach – Implications for Theoretical Models of Human Memory', *Neuroscience*. Elsevier Ltd, 374, pp. 319–322. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.10.049.

Islam, L. *et al.* (2015) 'Capgras delusion for animals and inanimate objects in Parkinson's Disease: a case report', *BMC Psychiatry*, 15(1), p. 73. doi: 10.1186/s12888-015-0460-7.

Jack, C. R. *et al.* (1992) 'MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease', *Neurology*.

Jack, C. R. *et al.* (1997) 'Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease', *Neurology*, 49(3), pp. 786–794. doi: 10.1212/WNL.49.3.786.

Jack, C. R. (2012) 'Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play', *Radiology*, 263(2), pp. 344–361. doi: 10.1148/radiol.12110433.

Jacobsen, J. H. *et al.* (2015) 'Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease', *Brain*, 138(8), pp. 2438–2450. doi: 10.1093/brain/awv135.

Jacoby, L. L. (1991) 'A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory', *Journal of Memory and Language*, 30(5), pp. 513–541. doi: 10.1016/0749-596X(91)90025-F.

Jacoby, L. L. and Brooks, L. R. (1984) 'Nonanalytic Cognition: Memory, Perception, and Concept Learning', in *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, pp. 1–47. doi: 10.1016/S0079-7421(08)60358-8.

Jacoby, L. L. and Dallas, M. (1981) 'On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning', *Journal of Experimental Psychology: General*, 110(3), pp. 306–340. doi: 10.1037/0096-3445.110.3.306.

Jaffard, R. (2011) 'La mémoire déclarative et le modèle de Squire', *Revue de Neuropsychologie*, 3(2), pp. 83–93. doi: 10.1684/nrp.2011.0174.

Jagust, W. (2016) 'Is amyloid- $\beta$  harmful to the brain? Insights from human imaging studies.', *Brain : a journal of neurology*. Oxford University Press, 139(Pt 1), pp. 23–30. doi: 10.1093/brain/awv326.

Jalbert, J. J., Daiello, L. A. and Lapane, K. L. (2008) 'Dementia of the Alzheimer type', *Epidemiologic Reviews*, 30(1), pp. 15–34. doi: 10.1093/epirev/mxn008.

Janečková, H. *et al.* (2013) 'The Attitudes of Older Adults Living in Institutions and Their Caregivers to Ageing', *Central European Journal of Public Health*, 21(2), pp. 63–71. doi: 10.21101/cejph.a3774.

Jeffries, S. and Everatt, J. (2004) 'Working memory: Its role in dyslexia and other specific learning difficulties', *Dyslexia*. John Wiley & Sons, Ltd, 10(3), pp. 196–214. doi: 10.1002/dys.278.

Johnson, J. K. *et al.* (2011) 'Music recognition in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease', *Cognitive and Behavioral Neurology*, 24(2), pp. 74–84. doi: 10.1097/WNN.0b013e31821de326.

Joubert, S. *et al.* (2008) 'Patterns of Semantic Memory Impairment in Mild Cognitive Impairment', *Behavioural Neurology*, 19(1–2), pp. 35–40. doi: 10.1155/2008/859657.

Juárez-Cedillo, T., Jarillo-Soto, E. C. and Rosas-Carrasco, O. (2014) 'Social Representation of Dementia and Its Influence on the Search for Early Care by Family Member Caregivers', *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 29(4), pp. 344–353. doi: 10.1177/1533317513517041.

Jun, S., Kim, J. S. and Chung, C. K. (2019) 'Direct stimulation of human hippocampus during verbal associative encoding enhances subsequent memory recollection', *Frontiers in Human Neuroscience*, 13(February), pp. 1–10. doi: 10.3389/fnhum.2019.00023.

Kafkas, A. *et al.* (2017) 'Material Specificity Drives Medial Temporal Lobe Familiarity But Not Hippocampal Recollection', *Hippocampus*, 27(2), pp. 194–209. doi: 10.1002/hipo.22683.

Kafkas, A. and Montaldi, D. (2018) 'How do memory systems detect and respond to novelty?', *Neuroscience Letters*. Elsevier, 680(July 2017), pp. 60–68. doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.053.

Kalpouzos, G., Eustache, F. and Desgranges, B. (2008) 'Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer [Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease]', *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 6(2), pp. 97–105. doi: 10.1684/pnv.2008.0120.

Kametani, F. and Hasegawa, M. (2018) 'Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease', *Frontiers in Neuroscience*, 12(JAN). doi: 10.3389/fnins.2018.00025.

Kämpfe, J., Sedlmeier, P. and Renkewitz, F. (2011) 'The impact of background music on adult listeners: A meta-analysis', *Psychology of Music*, 39(4), pp. 424–448. doi: 10.1177/0305735610376261.

Karlsson, T. *et al.* (2003) 'Recognition memory in Alzheimer's disease: A demonstration of a remarkable memory capacity in Alzheimer's disease', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(1), pp. 6–9. doi: 10.1159/000066671.

Katz, S. *et al.* (1963) 'Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 185(12), pp. 914–919. doi: 10.1001/jama.1963.03060120024016.

Kazhungil, F. *et al.* (2016) 'A comparative study of caregiver burden in late-onset depression and Alzheimer's disease', *Psychogeriatrics*, 16(3), pp. 209–215. doi: 10.1111/psyg.12141.

Kelley, C. M. and Jacoby, L. L. (1996) 'Kelley 1996 subjective experience vs. analytic bases of judgments.pdf', *Journal of Memory and Language*, 35(2), pp. 157–175.

Kensinger, E. A., Addis, D. R. and Atapattu, R. K. (2011) 'Amygdala activity at encoding corresponds with memory vividness and with memory for select episodic details', *Neuropsychologia*, 49(4), pp. 663–673. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.017.

Kerer, M. *et al.* (2013) 'Explicit (Semantic) Memory for music in patients with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease', *Experimental Aging Research*. Taylor & Francis Group, 39(5), pp. 536–564. doi: 10.1080/0361073X.2013.839298.

Kerhervé, H., Gay, M. C. and Vrignaud, P. (2008) 'Santé psychique et fardeau des aidants familiaux de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de troubles apparentés', *Annales Medico-Psychologiques*, 166(4), pp. 251–259. doi: 10.1016/j.amp.2008.01.015.

Kessels, R. *et al.* (2013) 'Errorless learning of everyday tasks in people with dementia', *Clinical Interventions in Aging*, 8, p. 1177. doi: 10.2147/CIA.S46809.

Kessels, R. P. C., Remmerswaal, M. and Wilson, B. A. (2011) 'Assessment of Nondeclarative Learning in Severe Alzheimer Dementia: The Implicit Memory Test (IMT)', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25(2), pp. 179–183. doi: 10.1097/WAD.0b013e318203f3ab.

Khachaturian, Z. S. (1992) 'An Overview of Scientific Issues Associated with the Heterogeneity of Alzheimer's Disease', in, pp. 1–3. doi: 10.1007/978-3-642-46776-9\_1.

Kim, Y., Schulz, R. and Carver, C. S. (2007) 'Benefit Finding in the Cancer Caregiving Experience', *Psychosomatic Medicine*, 69(3), pp. 283–291. doi: 10.1097/PSY.0b013e3180417cf4.

Kitchener, E. G., Hodges, J. R. and McCarthy, R. (1998) 'Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory', *Brain*, 121(7), pp. 1313–1327. doi: 10.1093/brain/121.7.1313.

Klunk, W. E. *et al.* (2004) 'Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B', *Annals of Neurology*, 55(3), pp. 306–319. doi: 10.1002/ana.20009.

Knowlton, B. J. and Squire, L. R. (1995) 'Remembering and Knowing: Two Different Expressions of Declarative Memory', *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(3), pp. 699–710. doi: 10.1037/0278-7393.21.3.699.

Köhler, S. *et al.* (2000) 'Episodic encoding and recognition of pictures and words: role of the human medial temporal lobes', *Acta Psychologica*, 105(2–3), pp. 159–179. doi: 10.1016/S0001-6918(00)00059-7.

Komatsu, S. I. *et al.* (2000) 'Errorless and effortful processes involved in the learning of face-name associations by patients with alcoholic Korsakoff's syndrome', *Neuropsychological Rehabilitation*. Taylor & Francis Group, 10(2), pp. 113–132. doi: 10.1080/096020100389200.

Konkel, A. *et al.* (2008) 'Hippocampal amnesia impairs all manner of relational memory', *Frontiers in Human Neuroscience*, 2(OCT). doi: 10.3389/neuro.09.015.2008.

Korsakoff, S. S. (1889) 'Etude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire', *Revue Philosophique de la France et de l'Étranger*, 28, pp. 501–530. doi: 10.2307/427919.

Koss, E. (1993) 'Memory Evaluation in Alzheimer's Disease', *Archives of Neurology*, 50(1), p. 92. doi: 10.1001/archneur.1993.00540010086023.

Kotter-Grühn, D. and Hess, T. M. (2012) 'The Impact of Age Stereotypes on Self-perceptions of Aging Across the Adult Lifespan', *The Journals of Gerontology: Series B*, 67(5), pp. 563–571. doi: 10.1093/geronb/gbr153.

Kreitzer, A. C. (2009) 'Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons', *Annual Review of Neuroscience*. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135422.

Kumaran, D. (2005) 'The Human Hippocampus: Cognitive Maps or Relational

Memory?', *Journal of Neuroscience*, 25(31), pp. 7254–7259. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1103-05.2005.

LaBerge, D. and Samuels, S. J. (1974) 'Toward a theory of automatic information processing in reading', *Cognitive Psychology*, 6(2), pp. 293–323. doi: 10.1016/0010-0285(74)90015-2.

Laisney, M. *et al.* (2011) 'When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia', *Cortex*, 47(1), pp. 35–46. doi: 10.1016/j.cortex.2009.11.001.

Larner, A. J. (2005) "'Who came with you?'" A diagnostic observation in patients with memory problems?', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), pp. 1739–1739. doi: 10.1136/jnnp.2005.068023.

Lawton, M. P. and Brody, E. M. (1969) 'Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living', *Gerontologist*. Oxford Academic, 9(3), pp. 179–186. doi: 10.1093/geront/9.3\_Part\_1.179.

Learman, L. A. *et al.* (1990) 'Pygmalion in the Nursing Home The Effects of Caregiver Expectations on Patient Outcomes', *Journal of the American Geriatrics Society*. John Wiley & Sons, Ltd, 38(7), pp. 797–803. doi: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb01472.x.

Lebreton, K. *et al.* (2001) 'Visual priming within and across symbolic format using a tachistoscopic picture identification task: A PET study', *Journal of Cognitive Neuroscience*. MIT Press 238 Main St., Suite 500, Cambridge, MA 02142-1046 USA journals-info@mit.edu, 13(5), pp. 670–686. doi: 10.1162/089892901750363226.

Lechevalier, B. (2001) 'Conscience et mémoire : Que veut dire "noétique" ?', *Revue de Neuropsychologie*, 11(2), pp. 367–380.

Ledoux, J. (1993) 'Emotional Memory: In Search of Systems and Synapses', *Annals of the New York Academy of Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, 702(1 Brain Mechani), pp. 149–157. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb17246.x.

Lee, A. C. H., Yeung, L. K. and Barense, M. D. (2012) 'The hippocampus and visual perception', *Frontiers in Human Neuroscience*. doi: 10.3389/fnhum.2012.00091.

Lee, H. and Barkat-Defradas, M. (2014) 'Complexité phonétique et disfluenza dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer', *SHS Web of Conferences*. Edited by F. Neveu *et al.*, 8, pp. 1315–1327. doi: 10.1051/shsconf/20140801289.

Lee, J. B. (2015) 'Review of Alive inside', *American Journal of Dance Therapy*. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10465-015-9194-9>.

Lefève, C. (2010) 'La relation de soin doit-elle être une relation d'amitié?', in Benaroyo, L. *et al.* (eds) *La philosophie du soin*. Presses Universitaires de France, p. 105. doi: 10.3917/puf.hanle.2010.01.0105.

Leggieri, M. *et al.* (2019) 'Music Intervention Approaches for Alzheimer's Disease: A Review of the Literature', *Frontiers in Neuroscience*, 13(March). doi: 10.3389/fnins.2019.00132.

Leipold, B., Schacke, C. and Zank, S. (2008) 'Personal growth and cognitive complexity in caregivers of patients with dementia', *European Journal of Ageing*, 5(3), pp. 203–214. doi: 10.1007/s10433-008-0090-8.

Lerner, Y. *et al.* (2009) 'Eyes Wide Shut: Amygdala Mediates Eyes-Closed Effect on Emotional Experience with Music', *PLoS ONE*. Edited by H. P. Op de Beeck, 4(7), p. e6230. doi: 10.1371/journal.pone.0006230.

Leshner, E. L. and Berryhill, J. S. (1994) 'Validation of the geriatric depression scale-short form among inpatients', *Journal of Clinical Psychology*, 50(2), pp. 256–260. doi: 10.1002/1097-4679(199403)50:2<256::AID-JCLP2270500218>3.0.CO;2-E.

Leveroni, C. L. *et al.* (2000) 'Neural Systems Underlying the Recognition of Familiar and Newly Learned Faces', *The Journal of Neuroscience*, 20(2), pp. 878–886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-02-00878.2000.

Levy, B., Ashman, O. and Dror, I. (2000) 'To be or Not to be: The Effects of Aging Stereotypes on the Will to Live', *OMEGA - Journal of Death and Dying*, 40(3), pp. 409–420. doi: 10.2190/Y2GE-BVYQ-NF0E-83VR.

Levy, B. R. *et al.* (2016) 'A culture–brain link: Negative age stereotypes predict Alzheimer's disease biomarkers.', *Psychology and Aging*, 31(1), pp. 82–88. doi: 10.1037/pag0000062.

Levy, B. R. *et al.* (2020) 'Ageism Amplifies Cost and Prevalence of Health Conditions', *Gerontologist*, 60(1), pp. 174–181. doi: 10.1093/geront/gny131.

Levy, D. A., Stark, C. E. L. and Squire, L. R. (2004) 'Intact Conceptual Priming in the Absence of Declarative Memory', *Psychological Science*, 15(10), pp. 680–686. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.00740.x.

Li, L. *et al.* (2016) 'A Putative Biochemical Engram of Long-Term Memory', *Current Biology*. Elsevier Ltd., 26(23), pp. 3143–3156. doi: 10.1016/j.cub.2016.09.054.

Liégeois-Chauvel, C. *et al.* (1998) 'Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing', *Brain*, 121(10), pp. 1853–1867. doi: 10.1093/brain/121.10.1853.

Lieury, A. (1979) 'La mémoire épisodique est-elle emboîtée dans la mémoire sémantique?', *L'année psychologique*, 79(1), pp. 123–142. doi: 10.3406/psy.1979.1355.

Linden, D. E. J. (2012) 'The Challenges and Promise of Neuroimaging in Psychiatry', *Neuron*. Elsevier Inc., 73(1), pp. 8–22. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.014.

Van der Linden, M. *et al.* (2004) 'L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI 16)', in Van der Linden M, Adam S, Agniel A, et les membres du G. (ed.) *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Liège, pp. 1–19.

Van der Linden, M. (2018) 'Pour une neuropsychologie clinique intégrative et centrée sur la vie quotidienne', *Revue de neuropsychologie*. CAIRN, 10(1), p. 41. doi: 10.3917/rne.101.0041.

Van der Linden, M. and Juillerat Van der Linden, A.-C. (2016) *A life-course and multifactorial approach to Alzheimers disease: Implications for research, clinical assessment and intervention practices*, *Dementia*. doi: 10.1177/1471301216657270.

Van Der Linden, M. and Juillerat Van der Linden, A. C. (2014) *Penser autrement le vieillissement*. Wavre: Mardaga.

Lloyd, J., Patterson, T. and Muers, J. (2016) 'The positive aspects of caregiving in dementia: A critical review of the qualitative literature', *Dementia*, 15(6), pp. 1534–1561. doi:

10.1177/1471301214564792.

Lonie, J. A. *et al.* (2009) 'Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment and depression', *Psychological Medicine*, 39(1), pp. 23–31. doi: 10.1017/S0033291708003346.

Losada, A. *et al.* (2010) 'Leisure and distress in caregivers for elderly patients', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), pp. 347–350. doi: 10.1016/j.archger.2009.06.001.

Lou, Q. *et al.* (2015) 'Comprehensive analysis of patient and caregiver predictors for caregiver burden, anxiety and depression in Alzheimer's disease', *Journal of Clinical Nursing*, 24(17–18), pp. 2668–2678. doi: 10.1111/jocn.12870.

Loureiro, I. S. and Lefebvre, L. (2016) 'Retrogenesis of semantic knowledge: Comparative approach of acquisition and deterioration of concepts in semantic memory', *Neuropsychology*. American Psychological Association Inc., 30(7), pp. 853–859. doi: 10.1037/neu0000272.

Loureiro, I. S., Taverne, M. and Lefebvre, L. (2018) 'The mini-SKQ (semantic knowledge questionnaire) a quick screening tool to assess semantic memory impairment in Alzheimer's disease', *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 16(4), pp. 429–438. doi: 10.1684/pnv.2018.0770.

Lustig, C. and Buckner, R. L. (2004) 'Preserved Neural Correlates of Priming in Old Age and Dementia', *Neuron*, 42(5), pp. 865–875. doi: 10.1016/j.neuron.2004.04.002.

Maguire, E. A. and Mullally, S. L. (2013) 'The hippocampus: A manifesto for change', *Journal of Experimental Psychology: General*, 142(4), pp. 1180–1189. doi: 10.1037/a0033650.

Maillet, D. *et al.* (2016) 'TNI-93: A New Memory Test for Dementia Detection in Illiterate and Low-Educated Patients', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(September), pp. 896–903. doi: 10.1093/arclin/acw065.

Maillet, D. *et al.* (2017) 'The TMA-93: A New Memory Test for Alzheimer's Disease in Illiterate and Less Educated People', *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 32(8), pp. 461–467. doi: 10.1177/1533317517722630.

Malaquin-Pavan, E. (2011) 'Douleurs provoquées par les soins dispensés à la personne souffrant de démence de type Alzheimer: pour une organisation questionnée des soins', *Douleur et Analgesie*, 24(2), pp. 82–92. doi: 10.1007/s11724-011-0242-z.

Mandler, G. (1980) 'Recognizing: The judgment of previous occurrence', *Psychological Review*, 87(3), pp. 252–271. doi: 10.1037/0033-295X.87.3.252.

Manns, J. R., Hopkins, R. O. and Squire, L. R. (2003) 'Semantic memory and the human hippocampus', *Neuron*, 38(1), pp. 127–133. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00146-6.

Mårdh, S., Nägga, K. and Samuelsson, S. (2013) 'A longitudinal study of semantic memory impairment in patients with Alzheimer's disease', *Cortex*, 49(2), pp. 528–533. doi: 10.1016/j.cortex.2012.02.004.

Marquet, M. *et al.* (2018) 'Does negative information about aging influence older adults' physical performance and subjective age?', *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier, 78(January), pp. 181–189. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.013.

Marquet, M. *et al.* (2019) 'Interactions between stereotype threat, subjective aging, and memory in older adults', *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. Routledge, 26(1), pp. 121–

143. doi: 10.1080/13825585.2017.1413166.

Marr, D. (1971) 'Simple memory: a theory for archicortex.', *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 262(841), pp. 23–81. doi: 10.1098/rstb.1971.0078.

Marsick, K. E. and Warkins, V. J. (2001) 'Informal and incidental learning', in Merriam, S. (ed.) *The New Update on Adult Learning Theory*. San Francisco: Jossey-Bass, Inc, pp. 25–34.

Martin, A. and Fedio, P. (1983) 'Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge', *Brain and Language*, 19(1), pp. 124–141. doi: 10.1016/0093-934X(83)90059-7.

Martin, C. B. *et al.* (2016) 'Distributed category-specific recognition-memory signals in human perirhinal cortex', *Hippocampus*, 26(4), pp. 423–436. doi: 10.1002/hipo.22531.

Martin, E. (1975) 'Generation-recognition theory and the encoding specificity principle', *Psychological Review*, 82(2), pp. 150–153. doi: 10.1037/h0076779.

Martin, M. *et al.* (2009) 'The 3-phase-model of dyadic adaptation to dementia: Why it might sometimes be better to be worse', *European Journal of Ageing*, 6(4), pp. 291–301. doi: 10.1007/s10433-009-0129-5.

Martins, C. A. R. and Lloyd-Jones, T. J. (2006) 'Preserved conceptual priming in Alzheimer's disease', *Cortex*, 42(7), pp. 995–1004. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70205-3.

Mass-Herrero, E. *et al.* (2013) 'Individual differences in music perception', *Music Perception*, 31(2), pp. 118–138.

Mathuranath, P. S. *et al.* (2000) 'A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia', *Neurology*, 55(11), pp. 1613–1620. doi: 10.1212/WNL.55.11.1613.

Maxwell, J. ., Masters, R. S. . and Eves, F. . (2003) 'The role of working memory in motor learning and performance', *Consciousness and Cognition*, 12(3), pp. 376–402. doi: 10.1016/S1053-8100(03)00005-9.

Mayes, A. (2015) 'Hippocampal Amnesia', in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Second Edition*, pp. 876–885. doi: 10.1016/B978-0-08-097086-8.51039-3.

Mayes, A. R. *et al.* (2002) 'Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus', *Hippocampus*, 12(3), pp. 325–340. doi: 10.1002/hipo.1111.

Mazaux, J.-M. and Ricbourg, B. (2006) 'Neuropsychologie : son apport dans l'expertise des traumatisés crâniens adultes', *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 107(4), pp. 287–293. doi: 10.1016/S0035-1768(06)77051-6.

Mazzone, L. and Curatolo, P. (2010) 'Conceptual and methodological challenges for neuroimaging studies of autistic spectrum disorders', *Behavioral and Brain Functions*, 6(1), p. 17. doi: 10.1186/1744-9081-6-17.

McClelland, J. L., McNaughton, B. L. and O'Reilly, R. C. (1995) 'Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory.', *Psychological*

*Review*, 102(3), pp. 419–457. doi: 10.1037/0033-295X.102.3.419.

McGaugh, J. L. (2004) 'THE AMYGDALA MODULATES THE CONSOLIDATION OF MEMORIES OF EMOTIONALLY AROUSING EXPERIENCES', *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), pp. 1–28. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157.

McGaugh, J. L., Cahill, L. and Roozendaal, B. (1996) 'Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), pp. 13508–13514. doi: 10.1073/pnas.93.24.13508.

McKee, K. *et al.* (2009) 'Components of the difficulties, satisfactions and management strategies of carers of older people: A principal component analysis of CADI-CASI-CAMI', *Aging and Mental Health*, 13(2), pp. 255–264. doi: 10.1080/13607860802342219.

McKhann, G. *et al.* (1984) 'Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease', *Neurology*, 34(7), pp. 939–939. doi: 10.1212/WNL.34.7.939.

Mechanic-Hamilton, D. *et al.* (2009) 'Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy', *Epilepsy and Behavior*. Elsevier Inc., 16(1), pp. 128–138. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.012.

Megill, J. L. (2003) 'What role do the emotions play in cognition?: Towards a new alternative to cognitive theories of emotion', *Consciousness & Emotion*, 4(1), pp. 81–100. doi: 10.1075/ce.4.1.06meg.

Ménard, M. C. and Belleville, S. (2009) 'Musical and verbal memory in Alzheimer's disease: A study of long-term and short-term memory', *Brain and Cognition*, 71(1), pp. 38–45. doi: 10.1016/j.bandc.2009.03.008.

Menon, V. and Levitin, D. J. (2005) 'The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system', *NeuroImage*, 28(1), pp. 175–184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.053.

Merck, C. *et al.* (2011) 'La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO): validation et données normatives', *Revue de neuropsychologie, neurosciences cognitives et cliniques*, 3(4), pp. 235–255. doi: 10.1684/nrp.2011.0194.

Merlo, S. and Barbosa, P. A. (2010) 'Hesitation phenomena: A dynamical perspective', *Cognitive Processing*, 11(3), pp. 251–261. doi: 10.1007/s10339-009-0348-x.

Meunier, M. and Barbeau, E. (2013) 'Recognition memory and the medial temporal lobe: From monkey research to human pathology', *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS, 169(6–7), pp. 459–469. doi: 10.1016/j.neurol.2013.01.623.

Michael, G. A. and Amieva, H. (2013) 'Objectiver les effets d'une intervention : des études de cas aux études de groupes', *Neuropsychologie et art*, (Ea 3082), p. p.11-22.

Michel, B.-F. and Sambuchi, N. (2011) 'Principales échelles cognitives globales utilisables par le neurologue dans le diagnostic des démences', *EMC - Neurologie*. Elsevier BV, 8(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/S0246-0378(11)44958-7.

Middleton, E. L. and Schwartz, M. F. (2012) 'Errorless learning in cognitive rehabilitation: A critical review', *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(2), pp. 138–168. doi:

10.1080/09602011.2011.639619.

Millán-Calenti, J. C. *et al.* (2010) 'Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), pp. 306–310. doi: 10.1016/j.archger.2009.04.017.

Millar, P. R. *et al.* (2017) 'Process dissociation analyses of memory changes in healthy aging, preclinical, and very mild Alzheimer Disease: Evidence for isolated recollection deficits', *Neuropsychology*, 31(7), pp. 708–723. doi: 10.1037/neu0000352.

Millar, P. R. *et al.* (2018) 'Multinomial models reveal deficits of two distinct controlled retrieval processes in aging and very mild Alzheimer disease', *Memory and Cognition*, 46(7), pp. 1058–1075. doi: 10.3758/s13421-018-0821-9.

Milner, B., Corkin, S. and Teuber, H. L. (1968) 'Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M.', *Neuropsychologia*, 6(3), pp. 215–234. doi: 10.1016/0028-3932(68)90021-3.

Mishkin, M. (1997) 'Hierarchical organization of cognitive memory', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 352(1360), pp. 1461–1467. doi: 10.1098/rstb.1997.0132.

Mishkin, M., Vargha-Khadem, F. and Gadian, D. G. (1998) 'Amnesia and the organization of the hippocampal system', *Hippocampus*, 8(3), pp. 212–216. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<212::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L.

Mitchell, G. and Agnelli, J. (2015) 'Person-centred care for people with dementia: Kitwood reconsidered', *Nursing Standard*, 30(7), pp. 46–50. doi: 10.7748/ns.30.7.46.s47.

Mitchell, K. J. and Johnson, M. K. (2009) 'What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory?', *Psychological Bulletin*, 135(4), pp. 638–677. doi: 10.1037/a0015849.Source.

Mollard, J. (2009) 'Aider les proches', *Gérontologie et société*, 128/129(1), pp. 257–272. doi: 10.3917/gs.128.0257.

Möller, H.-J. and Graeber, M. B. (1998) 'The case described by Alois Alzheimer in 1911', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248(3), pp. 111–122. doi: 10.1007/s004060050027.

Mormont, E., Jamart, J. and Jacques, D. (2014) 'Symptoms of Depression and Anxiety After the Disclosure of the Diagnosis of Alzheimer Disease', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(4), pp. 231–236. doi: 10.1177/0891988714532021.

Morris, G. P., Clark, I. A. and Vissel, B. (2014) 'Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease', *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1), pp. 1–21. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5.

Morris, J. C. (1993) 'The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules', *Neurology*, 43(11), pp. 2412–2412. doi: 10.1212/WNL.43.11.2412-a.

Morris, J. S. *et al.* (1996) 'A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions', *Nature*, 383(6603), pp. 812–815. doi: 10.1038/383812a0.

Moscovitch, M. *et al.* (2016) 'Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation', *Annual Review of Psychology*, 67(1), pp. 105–134. doi:

10.1146/annurev-psych-113011-143733.

Moussard, A. *et al.* (2008) 'Préservation des apprentissages implicites en musique dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer', *Revue de Neuropsychologie*, 18(1), pp. 127–152. Available at: <http://leadserv.u-bourgogne.fr/files/publications/000484-preservation-des-apprentissages-implicites-en-musique-dans-le-vieillissement-normal-et-la-maladie-d-alzheimer.pdf>.

Moussard, A. *et al.* (2014) 'Learning sung lyrics aids retention in normal ageing and Alzheimer's disease', *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), pp. 894–917. doi: 10.1080/09602011.2014.917982.

Müller, S. *et al.* (2016) 'Autobiographical Memory Performance in Alzheimer's Disease Depends on Retrieval Frequency', *Journal of Alzheimer's Disease*. Edited by P. Alexopoulos, 52(4), pp. 1215–1225. doi: 10.3233/JAD-151071.

Nadel, L. and Moscovitch, M. (1997) 'Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex', *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), pp. 217–227. doi: 10.1016/S0959-4388(97)80010-4.

Narme, P. *et al.* (2016) 'Emotion effects on implicit and explicit musical memory in normal aging', *Psychology and Aging*. American Psychological Association Inc., 31(8), pp. 902–913. doi: 10.1037/pag0000116.

Nasreddine, Z. S. *et al.* (2005) 'The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment', *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp. 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

Nelson, P. T. *et al.* (2012) 'Correlation of alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: A review of the literature', *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 71(5), pp. 362–381. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.

Nessler, D., Mecklinger, A. and Penney, T. B. (2005) 'Perceptual fluency, semantic familiarity and recognition-related familiarity: An electrophysiological exploration', *Cognitive Brain Research*. Elsevier, 22(2), pp. 265–288. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.03.023.

Nestor, P. J., Fryer, T. D. and Hodges, J. R. (2006) 'Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia', *NeuroImage*, 30(3), pp. 1010–1020. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.008.

Nezerwa, M. *et al.* (2014) 'Alive Inside: Developing mobile apps for the cognitively impaired', in *2014 IEEE Long Island Systems, Applications and Technology Conference, LISAT 2014*. doi: 10.1109/LISAT.2014.6845228.

Ngatcha-Ribert, L. (2004) '[Alzheimer disease and society: an analysis of its social representation].', *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2(1), pp. 49–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15683969>.

Nicolas, S. (1996) 'Experiments on implicit memory in a Korsakoff patient by Claparède (1907)', *Cognitive Neuropsychology*. Psychology Press Ltd, 13(8), pp. 1193–1199. doi: 10.1080/026432996381700.

Nolan, M. R. *et al.* (2004) 'Beyond "person-centred" care: a new vision for gerontological nursing', *Journal of Clinical Nursing*. Blackwell Science Ltd, 13(s1), pp. 45–53. doi: 10.1111/j.1365-2702.2004.00926.x.

Norman, K. A. and O'Reilly, R. C. (2003) 'Modeling Hippocampal and Neocortical Contributions to Recognition Memory: A Complementary-Learning-Systems Approach', *Psychological Review*, 110(4), pp. 611–646. doi: 10.1037/0033-295X.110.4.611.

North, A. C. and Hargreaves, D. J. (1995) 'Subjective complexity, familiarity, and liking for popular music.', *Psychomusicology: A Journal of Research in Music Cognition*. American Psychological Association (APA), 14(1–2), pp. 77–93. doi: 10.1037/h0094090.

O'Brien, I. *et al.* (2007) 'Phonological memory predicts second language oral fluency gains in adults', *Studies in Second Language Acquisition*, 29(4), pp. 557–581. doi: 10.1017/S027226310707043X.

O'Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971) 'The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat', *Brain Research*, 34(1), pp. 171–175. doi: 10.1016/0006-8993(71)90358-1.

O'Keefe, J. and Nadel, L. (1979) 'Précis of O'Keefe & Nadel's The hippocampus as a cognitive map', *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4), pp. 487–494. doi: 10.1017/S0140525X00063949.

O'Mara, S. (2005) 'The subiculum: What it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us', *Journal of Anatomy*, 207(3), pp. 271–282. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x.

Ober, B. A. and Shenaut, G. K. (1999) 'Well-organized conceptual domains in Alzheimer's disease', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(7), pp. 676–684. doi: 10.1017/S1355617799577102.

Oliveira, A., Pereira, F. C. and Cardoso, A. (2001) 'Automatic reading and learning from text', in *Proc. of the Int. Symposium on Artificial Intelligence (ISAI'2001)*, pp. 1–12. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.16.9241&rep=rep1&type=pdf>.

Olsen, R. K. *et al.* (2015) 'The role of relational binding in item memory: Evidence from face recognition in a case of developmental amnesia', *Journal of Neuroscience*, 35(13), pp. 5342–5350. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3987-14.2015.

Omar, R. *et al.* (2011) 'The structural neuroanatomy of music emotion recognition: Evidence from frontotemporal lobar degeneration', *NeuroImage*. Elsevier Inc., 56(3), pp. 1814–1821. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.002.

Osman, S. E., Tischler, V. and Schneider, J. (2016) 'Singing for the Brain: A qualitative study exploring the health and well-being benefits of singing for people with dementia and their carers', *Dementia*. SAGE Publications, 15(6), pp. 1326–1339. doi: 10.1177/1471301214556291.

Ostrowski, M. (2013) *Maladie D'Alzheimer : La Reticence Des Aidants Conjointes a Solliciter Une Aide Exterieur*. Université de Lorraine.

Otto, T. and Eichenbaum, H. (1992) 'Complementary Roles of the Orbital Prefrontal Cortex and the Perirhinal-Entorhinal Cortices in an Odor-Guided Delayed-Nonmatching-to-Sample Task', *Behavioral Neuroscience*, 106(5), pp. 762–775. doi: 10.1037/0735-7044.106.5.762.

Oyebode, J. R. and Parveen, S. (2019) 'Psychosocial interventions for people with

dementia: An overview and commentary on recent developments', *Dementia*, 18(1), pp. 8–35. doi: 10.1177/1471301216656096.

Pachoud, B. (2012) 'Se rétablir de troubles psychiatriques : Un changement de regard sur le devenir des personnes', *Information Psychiatrique*, 88(4), pp. 257–266. doi: 10.1684/ipe.2012.0914.

Pancrazi, M. P. and Simeone, I. (2000) 'Ethique et prescription chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer', in *Annales Medico-Psychologiques*.

Papez, J. W. (1937) 'A proposed mechanism of emotion', *Archives of Neurology And Psychiatry*, 38(4), pp. 725–743. doi: 10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003.

Paquet, M. (2012) 'La réticence familiale à recourir au soutien formel : un obstacle à la prévention de l'épuisement des personnes-soutien de personnes âgées dépendantes', *Nouvelles pratiques sociales*, 10(1), p. 111. doi: 10.7202/301390ar.

De Partz, M.-P., Bilocq, V. and De Wilde, V. (2001) *Lexis : tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique*. Marseille: Solal.

Pascalis, O. *et al.* (2004) 'Visual paired comparison performance is impaired in a patient with selective hippocampal lesions and relatively intact item recognition', *Neuropsychologia*, 42(10), pp. 1293–1300. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.005.

Patel, A. D. (2007) *Music, Language, and the Brain*, *Music, Language, and the Brain*. Oxford University Press. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195123753.001.0001.

Patterson, C. (2018) *World Alzheimer Report 2018*. London: Alzheimer's disease international. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.

Patterson, K., Nestor, P. J. and Rogers, T. T. (2007) 'Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain', *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), pp. 976–987. doi: 10.1038/nrn2277.

Peck, K. J. *et al.* (2016) 'Music and memory in Alzheimer's disease and the potential underlying mechanisms', *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press, 51(4), pp. 949–959. doi: 10.3233/JAD-150998.

Pereira, C. S. *et al.* (2011) 'Music and Emotions in the Brain: Familiarity Matters', *PLoS ONE*, 6(11). doi: 10.1371/journal.pone.0027241.

De Peretti, E. and Villars, H. (2015) 'Maladie d'Alzheimer, relation d'aide et fragilité', *Soins Gerontologie*, 20(115), pp. 18–20. doi: 10.1016/j.sger.2015.07.004.

Peretz, I. *et al.* (2009) 'Music lexical networks: The cortical organization of music recognition', in *Annals of the New York Academy of Sciences*, pp. 256–265. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04557.x.

Perruchet, P. and Nicolas, S. (1998) 'L'apprentissage implicite: un débat théorique', *Psychologie Française*, 43(1), pp. 13–25.

Peters, J. *et al.* (2009) 'Associations evoked during memory encoding recruit the context-network', *Hippocampus*, 19(2), pp. 141–151. doi: 10.1002/hipo.20490.

Petrella, J. R., Coleman, R. E. and Doraiswamy, P. M. (2003) 'State of the Art Radiology Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease : A Look to the Future 1', *Radiology*, 226(2), pp. 315–336. Available at:

<http://radiology.rsna.org/content/226/2/315.short>.

Van Petten, C. (2004) 'Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: Review and meta-analysis', *Neuropsychologia*, 42(10), pp. 1394–1413. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.006.

Pierron-Robinet, G. *et al.* (2018) 'Les incidences du sentiment de culpabilité sur la demande d'aide de l'aidant familial', *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 176(2), pp. 170–176. doi: 10.1016/j.amp.2016.02.016.

Pike, G. B. (2012) 'Quantitative functional MRI: Concepts, issues and future challenges', *NeuroImage*, 62(2), pp. 1234–1240. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.046.

Pitel, A. L. *et al.* (2009) 'How do Korsakoff patients learn new concepts?', *Neuropsychologia*, 47(3), pp. 879–886. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.019.

Plailly, J., Tillmann, B. and Royet, J. P. (2007) 'The feeling of familiarity of music and odors: The same neural signature?', *Cerebral Cortex*, 17(11), pp. 2650–2658. doi: 10.1093/cercor/bhl173.

Platel, H. *et al.* (1997) 'The structural components of music perception. A functional anatomical study', *Brain*, 120(2), pp. 229–243. doi: 10.1093/brain/120.2.229.

Platel, H. *et al.* (2003) 'Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks', *NeuroImage*, 20(1), pp. 244–256. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00287-8.

Platel, H. (2011) 'Art-thérapie et démences : apports de la neuropsychologie', *Revue de Neuropsychologie*, 3(4), pp. 205–206. doi: 10.1684/nrp.2011.0192.

Platel, H. and Groussard, M. (2010) 'La mémoire sémantique musicale : apport des données de la neuropsychologie clinique et de la neuro-imagerie fonctionnelle', *Revue de neuropsychologie*, 2(1), pp. 61–69. doi: 10.3917/rne.021.0061.

Platel, H. and Groussard, M. (2014) 'La musique et la peinture comme révélateurs de capacités d'apprentissages préservées chez des patients Alzheimer à un stade modéré à sévère', in *Neuropsychologie et Art*. de boeck /, p. 396.

Platel, H. and Groussard, M. (2020) 'Benefits and limits of musical interventions in pathological aging', in *Music and the Aging Brain*. Elsevier, pp. 317–332. doi: 10.1016/B978-0-12-817422-7.00012-2.

Plonsky, O., Teodorescu, K. and Erev, I. (2015) 'Reliance on small samples, the wavy recency effect, and similarity-based learning.', *Psychological Review*, 122(4), pp. 621–647. doi: 10.1037/a0039413.

Polk, M. and Kertesz, A. (1993) 'Music and language in degenerative disease of the brain', *Brain and Cognition*, 22(1), pp. 98–117. doi: 10.1006/brcg.1993.1029.

Porteri, C. *et al.* (2010) 'Diagnosis Disclosure of Prodromal Alzheimer Disease-Ethical Analysis of Two Cases', *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 37(1), pp. 67–75. doi: 10.1017/S0317167100009677.

Prick, A.-E. *et al.* (2016) 'The effects of a multicomponent dyadic intervention on the mood, behavior, and physical health of people with dementia: a randomized controlled trial', *Clinical Interventions in Aging*, 11, p. 383. doi: 10.2147/CIA.S95789.

Prickett, C. A. and Smoore, R. (1991) 'The use of music to aid memory of alzheimer's patients', *Journal of Music Therapy*, 28(2), pp. 101–110. doi: 10.1093/jmt/28.2.101.

Prull, M. W. *et al.* (2006) 'Recollection and familiarity in recognition memory: Adult age differences and neuropsychological test correlates', *Psychology and Aging*, 21(1), pp. 107–118. doi: 10.1037/0882-7974.21.1.107.

Qian, W. *et al.* (2016) 'Misdiagnosis of Alzheimer's Disease: Inconsistencies Between Clinical Diagnosis and Neuropathological Confirmation', *Alzheimer's & Dementia*. Elsevier Ltd, 12(7), p. P293. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.529.

Quoniam, N. *et al.* (2003) 'Implicit and Explicit Emotional Memory for Melodies in Alzheimer's Disease and Depression', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(1), pp. 381–384. doi: 10.1196/annals.1284.047.

Race, E., Keane, M. M. and Verfaellie, M. (2011) 'Medial temporal lobe damage causes deficits in episodic memory and episodic future thinking not attributable to deficits in narrative construction', *Journal of Neuroscience*, 31(28), pp. 10262–10269. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1145-11.2011.

Ranganath, C. *et al.* (2004) 'Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes', *Neuropsychologia*, 42(1), pp. 2–13. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.006.

Ranganath, C. (2010) 'A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory', *Hippocampus*, 20(11), pp. 1263–1290. doi: 10.1002/hipo.20852.

Ranganath, C. and Ritchey, M. (2012) 'Two cortical systems for memory-guided behaviour', *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group, 13(10), pp. 713–726. doi: 10.1038/nrn3338.

Ratcliff, R., McKoon, G. and Tindall, M. (1994) 'Empirical generality of data from recognition memory receiver-operating characteristic functions and implications for the global memory models.', *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20(4), pp. 763–785. doi: 10.1037/0278-7393.20.4.763.

Raucher, F. H., Shaw, G. L. and Ky, N. N. (1993) 'Musci and spatial task performance', *Nature*, 85(October), p. 611.

Reagh, Z. M. and Ranganath, C. (2018) 'What does the functional organization of cortico-hippocampal networks tell us about the functional organization of memory?', *Neuroscience Letters*. Elsevier, 680(October 2017), pp. 69–76. doi: 10.1016/j.neulet.2018.04.050.

Reber, P. J. (2013) 'The neural basis of implicit learning and memory: A review of neuropsychological and neuroimaging research', *Neuropsychologia*, 51(10), pp. 2026–2042. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.019.

Ricciarelli, R. and Fedele, E. (2017) 'The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind.', *Current neuropharmacology*. Bentham Science Publishers, 15(6), pp. 926–935. doi: 10.2174/1570159X15666170116143743.

Riddock, M. J. and Humphreys, G. W. (1987) 'A CASE OF INTEGRATIVE VISUAL AGNOSIA', *Brain*, 110(6), pp. 1431–1462. doi: 10.1093/brain/110.6.1431.

Rieucan, A., David, J. P. and Bungener, C. (2011) 'Le devenir du couple dans la démence', *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 9(4), pp. 447–454. doi: 10.1684/pnv.2011.0299.

Ritchey, M., Libby, L. A. and Ranganath, C. (2015) *Cortico-hippocampal systems involved in memory and cognition: The PMAT framework*. 1st edn, *Progress in Brain Research*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.04.001.

Robin, J. *et al.* (2019) 'Category specificity in the medial temporal lobe: A systematic review', *Hippocampus*, 29(4), pp. 313–339. doi: 10.1002/hipo.23024.

Roche, L., MacCann, C. and Croot, K. (2016) 'Predictive Factors for the Uptake of Coping Strategies by Spousal Dementia Caregivers', *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(1), pp. 80–91. doi: 10.1097/WAD.000000000000105.

Roebroek, A., Miller, K. L. and Aggarwal, M. (2019) 'Ex vivo diffusion MRI of the human brain: Technical challenges and recent advances', *NMR in Biomedicine*, 32(4), pp. 1–14. doi: 10.1002/nbm.3941.

Rogalsky, C. *et al.* (2011) 'Functional Anatomy of Language and Music Perception: Temporal and Structural Factors Investigated Using Functional Magnetic Resonance Imaging', *Journal of Neuroscience*. NIH Public Access, 31(10), pp. 3843–3852. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4515-10.2011.

Roozendaal, B. *et al.* (2008) 'Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory', *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(3), pp. 576–579. doi: 10.1016/j.nlm.2008.06.010.

Rosa, E. *et al.* (2010) 'Needs of caregivers of the patients with dementia', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 51(1), pp. 54–58. doi: 10.1016/j.archger.2009.07.008.

Rosenbaum, R. S. *et al.* (2005) 'The case of K.C.: Contributions of a memory-impaired person to memory theory', *Neuropsychologia*, 43(7), pp. 989–1021. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.007.

Rosenfield, I. (1988) *The Invention of Memory*, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01452.x.

Rosenthal, R. and Jacobson, L. (1968) 'Pygmalion in the classroom', *The Urban Review*, 3(1), pp. 16–20. doi: 10.1007/BF02322211.

Rösler, A. *et al.* (2002) 'Skill learning in patients with moderate Alzheimer's disease: A prospective pilot-study of waltz-lessons', *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), pp. 1155–1156. doi: 10.1002/gps.705.

Rotello, C. M. (2017) 'Signal Detection Theories of Recognition Memory', in *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. Elsevier, pp. 201–225. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.21044-4.

Ryan, J. D. *et al.* (2013) 'Intact learning of new relations in amnesia as achieved through unitization', *Journal of Neuroscience*, 33(23), pp. 9601–9613. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0169-13.2013.

Ryu, J. J. and Chaudhuri, A. (2006) 'Representations of familiar and unfamiliar faces as revealed by viewpoint-aftereffects', *Vision Research*, 46(23), pp. 4059–4063. doi: 10.1016/j.visres.2006.07.018.

Saffran, J. R. (2002) 'Constraints on Statistical Language Learning', *Journal of Memory and Language*, 47(1), pp. 172–196. doi: 10.1006/jmla.2001.2839.

Saffran, J. R., Aslin, R. N. and Newport, E. L. (1996) 'Statistical Learning by 8-Month-Old Infants', *Science*, 274(5294), pp. 1926–1928. doi: 10.1126/science.274.5294.1926.

Saito, Y. *et al.* (2012) 'Neural Substrates for Semantic Memory of Familiar Songs: Is There an Interface between Lyrics and Melodies?', *PLoS ONE*. Edited by K. Hashimoto, 7(9), p. e46354. doi: 10.1371/journal.pone.0046354.

Saksida, L. M. and Bussey, T. J. (2010) 'The representational-hierarchical view of amnesia: Translation from animal to human', *Neuropsychologia*. Elsevier Ltd, 48(8), pp. 2370–2384. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.026.

Salama, R. a. a. and El-soud, F. a. A. (2012) 'Caregiver burden from caring for impaired elderly : a cross-sectional study in rural Lower Egypt', *Italian Journal of Public Health*, 9(4), pp. 1–10. doi: 10.2427/8662.

Salimpoor, V. N. *et al.* (2011) 'Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music', in *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group, pp. 257–264. doi: 10.1038/nn.2726.

Salimpoor, V. N. *et al.* (2015) 'Predictions and the brain: how musical sounds become rewarding', *Trends in Cognitive Sciences*, 19(2), pp. 86–91. doi: 10.1016/j.tics.2014.12.001.

Salimpoor, V. N. and Zatorre, R. J. (2013) 'Neural interactions that give rise to musical pleasure.', *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts*, 7(1), pp. 62–75. doi: 10.1037/a0031819.

Salmon, D. P. and Bondi, M. W. (2009) 'Neuropsychological Assessment of Dementia', *Annual Review of Psychology*, 60(1), pp. 257–282. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024.

Salmon, D. P., Heindel, W. C. and Lange, K. L. (1999) 'Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: Implications for the integrity of semantic memory', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(7), pp. 692–703. doi: 10.1017/S1355617799577126.

Salvatore, P. *et al.* (2014) 'Capgras' Syndrome in First-Episode Psychotic Disorders', *Psychopathology*, 47(4), pp. 261–269. doi: 10.1159/000357813.

Samitca, S. (2004) 'The «second victims»: People living with patients suffering from Alzheimer's disease', *Sciences Sociales et Sante*. John Libbey Eurotext, pp. 73–95. doi: 10.3406/sosan.2004.1617.

Samson, S. *et al.* (2012) 'Does Pathological Aging Affect Musical Learning and Memory?', *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*. University of California Press Journals, 29(5), pp. 493–500. doi: 10.1525/mp.2012.29.5.493.

Samson, S. *et al.* (2015) 'Efficacy of musical interventions in dementia: Methodological requirements of nonpharmacological trials', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), pp. 249–255. doi: 10.1111/nyas.12621.

Samson, S., Dellacherie, D. and Platel, H. (2009) 'Emotional power of music in patients with memory disorders: Clinical implications of cognitive neuroscience', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), pp. 245–255. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04555.x.

Sartori, G. (2004) 'Remote memory in advanced Alzheimer's disease', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), pp. 779–789. doi: 10.1016/j.acn.2003.09.007.

Satoh, M. *et al.* (2006) 'Positron-emission tomography of brain regions activated by recognition of familiar music', *American Journal of Neuroradiology*, 27(5), pp. 1101–1106.

Savla, J. *et al.* (2020) 'Dementia Caregiving During the "Stay-at-Home" Phase of COVID-19 Pandemic.', *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. doi: 10.1093/geronb/gbaa129.

Sawrie, S. M. *et al.* (2001) 'Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy', *Epilepsia*, 42(11), pp. 1403–1407. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.018301.x.

Saywell, N. and Taylor, D. (2008) 'The role of the cerebellum in procedural learning - Are there implications for physiotherapists' clinical practice?', *Physiotherapy Theory and Practice*. doi: 10.1080/09593980701884832.

Schacter, D. L. *et al.* (2012) 'The Future of Memory: Remembering, Imagining, and the Brain', *Neuron*. Elsevier Inc., 76(4), pp. 677–694. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.001.

Schacter, D. L., Addis, D. R. and Buckner, R. L. (2007) 'Remembering the past to imagine the future: The prospective brain', *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), pp. 657–661. doi: 10.1038/nrn2213.

Schacter, D. L. and Wagner, A. D. (1999) 'Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval', *Hippocampus*, 9(1), pp. 7–24. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:1<7::AID-HIPO2>3.0.CO;2-K.

Schapiro, A. C., Kustner, L. V. and Turk-Browne, N. B. (2012) 'Shaping of Object Representations in the Human Medial Temporal Lobe Based on Temporal Regularities', *Current Biology*. Cell Press, 22(17), pp. 1622–1627. doi: 10.1016/J.CUB.2012.06.056.

Schmand, B. *et al.* (1996) 'Subjective memory complaints may announce dementia', *Neurology*, 46(1), pp. 121–125. doi: 10.1212/WNL.46.1.121.

Schmolck, H. *et al.* (2002) 'Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions', *Hippocampus*, 12(4), pp. 520–533. doi: 10.1002/hipo.10039.

Schoemaker, D., Gauthier, S. and Pruessner, J. C. (2014) 'Recollection and Familiarity in Aging Individuals with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Literature Review', *Neuropsychology Review*, 24(3), pp. 313–331. doi: 10.1007/s11065-014-9265-6.

Schott, B. H. *et al.* (2005) 'Redefining implicit and explicit memory: The functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(4), pp. 1257–1262. doi: 10.1073/pnas.0409070102.

Schroyen, S. *et al.* (2018) 'Communication of healthcare professionals: Is there ageism?', *European Journal of Cancer Care*, 27(1), pp. 1–10. doi: 10.1111/ecc.12780.

Schubert, E. (2007) 'The influence of emotion, locus of emotion and familiarity upon preference in music', *Psychology of Music*, 35(3), pp. 499–515. doi: 10.1177/0305735607072657.

Scoville, W. B. and Milner, B. (2000) 'Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 12(1), pp. 11–21.

doi: 10.1176/jnp.12.1.103-a.

Semiatin, A. M. and O'Connor, M. K. (2012) 'The relationship between self-efficacy and positive aspects of caregiving in Alzheimer's disease caregivers', *Aging and Mental Health*. Routledge, 16(6), pp. 683–688. doi: 10.1080/13607863.2011.651437.

Shepard, R. N. (1967) 'Recognition memory for words, sentences, and pictures', *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6(1), pp. 156–163. doi: 10.1016/S0022-5371(67)80067-7.

Shin, L. M., Rauch, S. L. and Pitman, R. K. (2006) 'Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD.', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), pp. 67–79. doi: 10.1196/annals.1364.007.

Shu, Y., Hasenstaub, A. and McCormick, D. A. (2003) 'Turning on and off recurrent balanced cortical activity', *Nature*, 423(6937), pp. 288–293. doi: 10.1038/nature01616.

Signoret, J.-L. *et al.* (1999) *B.E.C. 96: Evaluation des troubles de mémoire et des désordres cognitifs associés*. Paris: IPSEN. Available at: papers2://publication/uuid/77D15D93-B9E0-4293-B7D2-8F64773339F8.

Silverberg, N. D. and Millis, S. R. (2009) 'Impairment versus deficiency in neuropsychological assessment: Implications for ecological validity', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(1), pp. 94–102. doi: 10.1017/S1355617708090139.

Simon, J. and Bastin, C. (2014) 'Mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer', *Medecine/Sciences*, 30(8–9), pp. 784–789. doi: 10.1051/medsci/20143008017.

Smith, C. N. *et al.* (2014) 'Comparison of explicit and incidental learning strategies in memory-impaired patients', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(1), pp. 475–479. doi: 10.1073/pnas.1322263111.

Smith, S. M. (1985) 'Background music and context- dependent memory', *The American Journal of Psychology*, 98(4), pp. 591–603.

Snodgrass, J. G. and Corwin, J. (1988) 'Pragmatics of Measuring Recognition Memory: Applications to Dementia and Amnesia', *Journal of Experimental Psychology: General*, 117(1), pp. 34–50. doi: 10.1037/0096-3445.117.1.34.

Snowden, J. S. (1999) 'Neuropsychological evaluation and the diagnosis and differential diagnosis of dementia', *Reviews in Clinical Gerontology*. Taylor & Francis Group, 9(1), pp. 65–72. doi: 10.1017/S0959259899009168.

Somboontanont, W. *et al.* (2004) 'Assaultive Behavior in Alzheimer's Disease: IDENTIFYING IMMEDIATE ANTECEDENTS DURING BATHING', *Journal of Gerontological Nursing*, 30(9), pp. 22–29. doi: 10.3928/0098-9134-20040901-06.

Son, G.-R., Therrien, B. and Whall, A. (2002) 'Implicit Memory and Familiarity Among Elders with Dementia', *Journal of Nursing Scholarship*, 34(3), pp. 263–267. doi: 10.1111/j.1547-5069.2002.00263.x.

Sorg, C. *et al.* (2009) 'Impact of Alzheimers Disease on the Functional Connectivity of Spontaneous Brain Activity', *Current Alzheimer Research*, 6(6), pp. 541–553. doi: 10.2174/156720509790147106.

Spiers, H. J., Maguire, E. A. and Burgess, N. (2001) 'Hippocampal Amnesia',

*Neurocase*. Elsevier, 7(5), pp. 357–382. doi: 10.1076/neur.7.5.357.16245.

Spooner, D. M. and Pachana, N. A. (2006) ‘Ecological validity in neuropsychological assessment: A case for greater consideration in research with neurologically intact populations’, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(4), pp. 327–337. doi: 10.1016/j.acn.2006.04.004.

Squire, L. R. *et al.* (1992) ‘Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(5), pp. 1837–1841. doi: 10.1073/pnas.89.5.1837.

Squire, L. R. (1992) ‘Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory’, *Journal of Cognitive Neuroscience*. MIT Press 238 Main St., Suite 500, Cambridge, MA 02142-1046 USA journals-info@mit.edu, 4(3), pp. 232–243. doi: 10.1162/jocn.1992.4.3.232.

Squire, L. R. (2004) ‘Memory systems of the brain: A brief history and current perspective’, *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), pp. 171–177. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005.

Squire, L. R., Zola-Morgan, S. and Clark, R. E. (2007) ‘Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective’, *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), pp. 872–883. doi: 10.1038/nrn2154.

Squire, L. R. and Zola-Morgan, S. (1988) ‘Memory: brain systems and behavior’, *Trends in Neurosciences*, 11(4), pp. 170–175. doi: 10.1016/0166-2236(88)90144-0.

Squire, L. R. and Zola, S. M. (1996) ‘Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), pp. 13515–13522. doi: 10.1073/pnas.93.24.13515.

Stansfeld, J. *et al.* (2017) ‘Positive psychology outcome measures for family caregivers of people living with dementia: a systematic review’, *International Psychogeriatrics*, 29(08), pp. 1281–1296. doi: 10.1017/S1041610217000655.

Staresina, B. P., Duncan, K. D. and Davachi, L. (2011) ‘Perirhinal and parahippocampal cortices differentially contribute to later recollection of object- and scene-related event details’, *Journal of Neuroscience*, 31(24), pp. 8739–8747. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4978-10.2011.

Stark, C., Stark, S. and Gordon, B. (2005) ‘New semantic learning and generalization in a patient with amnesia’, *Neuropsychology*, 19(2), pp. 139–151. doi: 10.1037/0894-4105.19.2.139.

Stark, E. . C., Bayley, P. and Squire, L. R. (2002) ‘Recognition Memory for Single Items and for Associations Is Similarly Impaired Following Damage to the Hippocampal Region’, *Learning & Memory*, 9(5), pp. 238–242. doi: 10.1101/lm.51802.

Steffen, A. M. *et al.* (2002) ‘The Revised Scale for Caregiving Self-Efficacy: Reliability and Validity Studies’, *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(1), pp. P74–P86. doi: 10.1093/geronb/57.1.P74.

Stephan, Y. *et al.* (2017) ‘Feeling Older and the Development of Cognitive Impairment and Dementia’, *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(6), pp. 966–973. doi: 10.1093/geronb/gbw085.

Stillmunkés, A. *et al.* (2015) ‘Facteurs influençant le fardeau de l’aidant principal du patient atteint de la maladie d’Alzheimer vivant à domicile : revue systématique de la

littérature’, *Les cahiers de l’année gérontologique*, 7(1), pp. 29–36. doi: 10.1007/s12612-015-0440-z.

Stoykova, R. *et al.* (2013) ‘Validation d’une troisième liste de mots pour l’épreuve Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) : Présentation de la liste C et étude de fidélité’, *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 11(3), pp. 317–322. doi: 10.1684/pnv.2013.0416.

Sulzer, J. *et al.* (2013) ‘Real-time fMRI neurofeedback: Progress and challenges’, *NeuroImage*, 76, pp. 386–399. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033.

Sung, H. C. *et al.* (2012) ‘A group music intervention using percussion instruments with familiar music to reduce anxiety and agitation of institutionalized older adults with dementia’, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(6), pp. 621–627. doi: 10.1002/gps.2761.

Sung, H. C. and Chang, A. M. (2005) ‘Use of preferred music to decrease agitated behaviours in older people with dementia: A review of the literature’, *Journal of Clinical Nursing*, 14(9), pp. 1133–1140. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01218.x.

Susser, M. (1986) ‘The logic of sir karl popper and the practice of epidemiology’, *American Journal of Epidemiology*, 124(5), pp. 711–718. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114446.

Sutton, B. P. *et al.* (2009) ‘Current trends and challenges in MRI acquisitions to investigate brain function’, *International Journal of Psychophysiology*, 73(1), pp. 33–42. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.12.020.

Swerdlow, R. H., Burns, J. M. and Khan, S. M. (2014) ‘The Alzheimer’s disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V., 1842(8), pp. 1219–1231. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.09.010.

Szu-Ting Fu, T. *et al.* (2012) ‘Confidence judgment in depression and dysphoria: The depressive realism vs. negativity hypotheses’, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(2), pp. 699–704. doi: 10.1016/j.jbtep.2011.09.014.

Tang, F. *et al.* (2015) ‘Stressors and Caregivers’ Depression: Multiple Mediators of Self-Efficacy, Social Support, and Problem-Solving Skill’, *Social Work in Health Care*, 54(7), pp. 651–668. doi: 10.1080/00981389.2015.1054058.

Thaipisuttikul, P. *et al.* (2013) ‘Capgras syndrome in Dementia with Lewy Bodies’, *International Psychogeriatrics*, 25(5), pp. 843–849. doi: 10.1017/S1041610212002189.

Thammasan, N. *et al.* (2017) ‘Familiarity effects in EEG-based emotion recognition’, *Brain Informatics*, 4(1), pp. 39–50. doi: 10.1007/s40708-016-0051-5.

Thaut, M. H. (2010) ‘Neurologic Music Therapy in Cognitive Rehabilitation’, *Music Perception*. Routledge, 27(4), pp. 281–285. doi: 10.1525/mp.2010.27.4.281.

Le Thiec, F. *et al.* (1999) ‘Évaluation écologique des fonctions exécutives chez les traumatisés crâniens graves: pour une meilleure approche du handicap’, *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 42(1), pp. 1–18. doi: 10.1016/S0168-6054(99)80030-0.

Thomas-Antérion, C. *et al.* (2014) ‘Interest of a mental representation approach to the disclosure of Alzheimer’s disease diagnosis’, *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du*

*Viellissement*, 12(3), pp. 298–304. doi: 10.1684/pnv.2014.0483.

Thomas-Antérion, C. (2019) ‘Cas uniques : anecdotes ou fondamentaux ?’, *Revue de neuropsychologie*. CAIRN, 11(1), p. 75. doi: 10.3917/rne.111.0075.

Thompson, R. and Krupa, D. (1994) ‘Organization of Memory Traces in the Mammalian Brain’, *Annual Review of Neuroscience*, 17(1), pp. 519–549. doi: 10.1146/annurev.neuro.17.1.519.

Tibon, R., Greve, A. and Henson, R. (2018) ‘The missing link? Testing a schema account of unitization’, *Memory and Cognition*. *Memory & Cognition*, 46(7), pp. 1023–1040. doi: 10.3758/s13421-018-0819-3.

Tierney, P. and Farmer, S. M. (2004) ‘The Pygmalion process and employee creativity’, *Journal of Management*, 30(3), pp. 413–432. doi: 10.1016/j.jm.2002.12.001.

Tulving, E. (1985) ‘How many memory systems are there?’, *American Psychologist*, 40(4), pp. 385–398. doi: 10.1037/0003-066X.40.4.385.

Tulving, E. *et al.* (1988) ‘Priming of semantic autobiographical knowledge: A case study of retrograde amnesia’, *Brain and Cognition*, 8(1), pp. 3–20. doi: 10.1016/0278-2626(88)90035-8.

Tulving, E. *et al.* (2016) ‘Episodic and Semantic Memory’, in *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, pp. 87–118. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.21037-7.

Tulving, E. and Gazzaniga, M. S. (1995) ‘Organization of memory: Quo vadis?’, in *The cognitive neurosciences*.

Tulving, E. and Markowitsch, H. J. (1998) ‘Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus’, *Hippocampus*. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G.

Tulving, E. and Thomson, D. M. (1973) ‘Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory’, *Psychological Review*, 80(5), pp. 352–373. doi: 10.1037/h0020071.

Turriziani, P. *et al.* (2008) ‘Recollection and familiarity in hippocampal amnesia’, *Hippocampus*, 18(5), pp. 469–480. doi: 10.1002/hipo.20412.

Ungerleider, L. G. and Haxby, J. V. (1994) ‘“What” and “where” in the human brain’, *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), pp. 157–165. doi: 10.1016/0959-4388(94)90066-3.

Valenstein, E. *et al.* (1987) ‘Retrosplenial amnesia’, *Brain*, 110(6), pp. 1631–1646. doi: 10.1093/brain/110.6.1631.

Vanstone, A. D. *et al.* (2009) ‘Exceptional Preservation of Memory for Tunes and Lyrics.’, *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04763.x.

Vanstone, A. D. *et al.* (2012) ‘Episodic and Semantic Memory for Melodies in Alzheimer’s Disease’, *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*. University of California Press, 29(5), pp. 501–507. doi: 10.1525/mp.2012.29.5.501.

Vanstone, A. D. and Cuddy, L. L. (2009) ‘Musical Memory in Alzheimer Disease’, *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 17(1), pp. 108–128. doi: 10.1080/13825580903042676.

Vargha-Khadem, F. *et al.* (1997) 'Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory', *Science*, 277(5324), pp. 376–380. doi: 10.1126/science.277.5324.376.

Veitch, D. P. *et al.* (2019) 'Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative', *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier, 15(1), pp. 106–152. doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.005.

Verfaellie, M. and Keane, M. M. (2017) 'Neuropsychological investigations of human Amnesia: Insights into the role of the medial temporal lobes in cognition', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10 Special Issue), pp. 732–740. doi: 10.1017/S1355617717000649.

Verfaellie, M., Keane, M. M. and Johnson, G. (2000) 'Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease', *Neuropsychologia*, 38(12), pp. 1581–1592. doi: 10.1016/S0028-3932(00)00073-7.

Vernooij-Dassen, M. *et al.* (2011) 'Cognitive reframing for carers of people with dementia', in Vernooij-Dassen, M. (ed.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1002/14651858.cd005318.pub2.

Villeneuve, R. and Coppalle, R. (2018) 'Apports respectifs de la clinique et de la recherche à la neuropsychologie Respective contributions of clinical practice and research to the field of neuropsychology', *Revue de neuropsychologie*, 10(1), pp. 15–20. doi: 10.1684/nrp.2018.0448.

Waelde, L. C. *et al.* (2017) 'Randomized Controlled Trial of Inner Resources Meditation for Family Dementia Caregivers', *Journal of Clinical Psychology*, 73(12), pp. 1629–1641. doi: 10.1002/jclp.22470.

Wagner, A. D., Gabrieli, J. D. E. and Verfaellie, M. (1997) 'Dissociations between familiarity processes in explicit recognition and implicit perceptual memory', *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 23(2), pp. 305–323. doi: 10.1037/0278-7393.23.2.305.

Wahle, M., Häller, S. and Spiegel, R. (1996) 'Validation of the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients): Reliability and validity of a caregiver rating instrument', *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press, 8(4), pp. 525–547. doi: 10.1017/S1041610296002864.

Watson, H. C., Wilding, E. L. and Graham, K. S. (2012) 'A Role for Perirhinal Cortex in Memory for Novel Object-Context Associations', *Journal of Neuroscience*, 32(13), pp. 4473–4481. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5751-11.2012.

Webb, S., Newton, J. and Chang, A. (2013) 'Incidental Learning of Collocation', *Language Learning*, 63(1), pp. 91–120. doi: 10.1111/j.1467-9922.2012.00729.x.

Weber, E., Goverover, Y. and DeLuca, J. (2019) 'Beyond cognitive dysfunction: Relevance of ecological validity of neuropsychological tests in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 25(10), pp. 1412–1419. doi: 10.1177/1352458519860318.

Weintraub, S., Wicklund, A. H. and Salmon, D. P. (2012) 'The neuropsychological profile of Alzheimer disease', *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), p. a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.

Werner, N. *et al.* (2017) ‘Getting what they need when they need it’, *Applied Clinical Informatics*, 26(01), pp. 191–205. doi: 10.4338/aci-2016-07-ra-0122.

White, L. *et al.* (2014) ‘Facilitating the Use of Implicit Memory and Learning in the Physical Therapy Management of Individuals With Alzheimer Disease’, *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 37(1), pp. 35–44. doi: 10.1519/JPT.0b013e3182862d2c.

Wierenga, C. E. and Bondi, M. W. (2007) ‘Use of Functional Magnetic Resonance Imaging in the Early Identification of Alzheimer’s Disease’, *Neuropsychology Review*. Springer US, 17(2), pp. 127–143. doi: 10.1007/s11065-007-9025-y.

Willems, S., Adam, S. and Van der Linden, M. (2002) ‘Normal Mere Exposure Effect with Impaired Recognition in Alzheimer’s Disease’, *Cortex*, 38(1), pp. 77–86. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70640-3.

Willems, S., Dedonder, J. and Van Der Linden, M. (2010) ‘The mere exposure effect and recognition depend on the way you look!’, *Experimental Psychology*, 57(3), pp. 185–192. doi: 10.1027/1618-3169/a000023.

Willems, S. and Linden, M. Van der (2009) ‘Experimental dissociations between memory measures: Influence of retrieval strategies’, *Consciousness and Cognition*. Elsevier Inc., 18(1), pp. 39–55. doi: 10.1016/j.concog.2008.10.001.

Willems, S., Van Der Linden, M. and Bastin, C. (2007) ‘The contribution of processing fluency to preference: A comparison with familiarity-based recognition’, *European Journal of Cognitive Psychology*, 19(1), pp. 119–140. doi: 10.1080/09541440600604248.

Willems, S., Salmon, E. and Van der Linden, M. (2008) ‘Implicit/explicit memory dissociation in Alzheimer’s disease: The consequence of inappropriate processing?’, *Neuropsychology*, 22(6), pp. 710–717. doi: 10.1037/a0012986.

Wilson, B. *et al.* (1999) ‘The Rivermead behavioural memory test-extended version’.

Wilson, B. A. (1993) ‘Ecological validity of neuropsychological assessment: Do neuropsychological indexes predict performance in everyday activities?’, *Applied and Preventive Psychology*, 2(4), pp. 209–215. doi: 10.1016/S0962-1849(05)80091-5.

Winocur, G. and Moscovitch, M. (2011) ‘Memory transformation and systems consolidation’, *Journal of the International Neuropsychological Society*, pp. 766–780. doi: 10.1017/S1355617711000683.

Winograd, E. *et al.* (1999) ‘The mere exposure effect in patients with Alzheimer’s disease’, *Neuropsychology*, 13(1), pp. 41–46. doi: 10.1037/0894-4105.13.1.41.

Witkowski, T. *et al.* (2008) ‘Sergueï Sergueïevitch Korsakoff (1854-1900) : le savant, le penseur, le psychiatre, l’humaniste’, *Revue Neurologique*. Elsevier, 164(SUPPL. 1), pp. 291–298. doi: 10.1016/S0035-3787(08)75136-1.

Witt, J. A. *et al.* (2019) ‘When does conscious memory become dependent on the hippocampus? The role of memory load and the differential relevance of left hippocampal integrity for short- and long-term aspects of verbal memory performance’, *Brain Structure and Function*. Springer Berlin Heidelberg, 224(4), pp. 1599–1607. doi: 10.1007/s00429-019-01857-1.

Witter, M. P. *et al.* (2017) ‘Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes’, *Frontiers in Systems*

*Neuroscience*, 11(June), pp. 1–12. doi: 10.3389/fnsys.2017.00046.

Wixted, J. T. (2007) ‘Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory’, *Psychological Review*, 114(1), pp. 152–176. doi: 10.1037/0033-295X.114.1.152.

Wixted, J. T. and Squire, L. R. (2011) ‘The medial temporal lobe and the attributes of memory’, *Trends in Cognitive Sciences*, 15(5), pp. 210–217. doi: 10.1016/j.tics.2011.03.005.

Wolk, D. A. *et al.* (2006) ‘ERP correlates of recognition memory: Effects of retention interval and false alarms’, *Brain Research*, 1096(1), pp. 148–162. doi: 10.1016/j.brainres.2006.04.050.

Wolk, D. A., Signoff, E. D. and DeKosky, S. T. (2008) ‘Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: A global decline in recognition memory’, *Neuropsychologia*, 46(7), pp. 1965–1978. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.017.

Wright, C. I. *et al.* (2006) ‘Brain correlates of negative and positive visuospatial priming in adults’, *NeuroImage*, 30(3), pp. 983–991. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.015.

Ybema, J. F. *et al.* (2002) ‘Caregiver burnout among intimate partners of patients with a severe illness: An equity perspective’, *Personal Relationships*, 9(1), pp. 73–88. doi: 10.1111/1475-6811.00005.

Yeates, P. *et al.* (2017) ‘A randomised trial of the influence of racial stereotype bias on examiners’ scores, feedback and recollections in undergraduate clinical exams’, *BMC medicine*. BMC Medicine, 15(1), p. 179. doi: 10.1186/s12916-017-0943-0.

Yonelinas, A. P. (1994) ‘Receiver-operating characteristics in recognition memory: Evidence for a dual-process model.’, *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20(6), pp. 1341–1354. doi: 10.1037/0278-7393.20.6.1341.

Yonelinas, A. P. (1999) ‘The Contribution of Recollection and Familiarity to Recognition and Source-Memory Judgments: A Formal Dual-Process Model and an Analysis of Receiver Operating Characteristics’, *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 25(6), pp. 1415–1434. doi: 10.1037/0278-7393.25.6.1415.

Yonelinas, A. P. (2001) ‘Consciousness, control, and confidence: The 3 Cs of recognition memory.’, *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), pp. 361–379. doi: 10.1037/0096-3445.130.3.361.

Yonelinas, A. P. (2002) ‘The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research’, *Journal of Memory and Language*, 46(3), pp. 441–517. doi: 10.1006/jmla.2002.2864.

Yonelinas, A. P. *et al.* (2010) ‘Recollection and familiarity: Examining controversial assumptions and new directions’, *Hippocampus*, 20(11), pp. 1178–1194. doi: 10.1002/hipo.20864.

Zajonc, R. B. (1980) ‘Feeling and thinking: Preferences need no inferences’, *American Psychologist*, 35(2), pp. 151–175. doi: 10.1037/0003-066X.35.2.151.

Zajonc, R. B. (2001) ‘Mere exposure: A gateway to the subliminal’, *Current Directions in Psychological Science*. Blackwell Publishing Inc., 10(6), pp. 224–228. doi: 10.1111/1467-8721.00154.

Zarit, S., Todd, P. and Zarit, J. (1987) ‘Subjective burdens of husbands and wives as caregivers: A longitudinal study’, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 1(2), pp. 109–

110. doi: 10.1097/00002093-198701020-00026.

Zatorre, R. (2005) 'Music, the food of neuroscience?', *Nature*, 434(7031), pp. 312–315. doi: 10.1038/434312a.

Zatorre, R. J. and Salimpoor, V. N. (2013) 'From perception to pleasure: Music and its neural substrates', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(SUPPL2), pp. 10430–10437. doi: 10.1073/pnas.1301228110.

Zoppelt, D. *et al.* (2003) 'Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity', *Neuropsychologia*, 41(9), pp. 1160–1170. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00019-8.

Zvěřová, M. (2018) 'Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Press, Volume 14, pp. 1877–1882. doi: 10.2147/NDT.S172285.

# Annexes

**Annexe 1 : Suivi de la situation et des ressentis des proches aidants de personnes avec maladie d'Alzheimer et troubles apparentés**

## Contexte de l'étude

La première année de thèse a été consacrée à la rédaction de demandes de financements pour un projet qui avait comme objectif d'associer l'étude de la familiarité acquise à la musique par des malades d'Alzheimer, à l'étude des ressentis de leurs proches aidants avant et après notre intervention. Elle devait se composer d'une intervention d'un peu plus d'un an, répartie en trois périodes d'environ quatre mois. Trois groupes de vingt dyades patient.e.s/aidant.e.s devaient y participer. La différence entre chaque groupe tenait à la chronologie de l'étude, car chaque groupe bénéficiait de chaque intervention, mais dans un ordre différent afin d'assurer un contrôle de l'effet de chaque intervention. Les trois activités étaient 1) participation à une chorale en groupe, 2) écoute musicale en dyade et 3) période de contrôle avec activité libre.

En effet, l'effet de la participation conjointe à des activités de chant a été rapportée comme apportant d'importants bénéfices aux aidant.e.s comme aux patient.e.s depuis une dizaine d'années (Camic, Williams and Meeten, 2013; Harris and Caporella, 2014; Clements-Cortés, 2015; Osman, Tischler and Schneider, 2016). La participation à des séances d'écoute musicale à l'aide d'une tablette nous aurait permis de « monitorer » l'évolution du sentiment de familiarité à des musiques, qui aurait été évalué par les aidant.e.s après l'écoute de morceaux de musique choisis par la dyade dans un design proche de nos autres études (Coppalle *et al.*, 2019, 2020). Enfin, la période contrôle avait pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques d'une intervention ou leur persistance.

Afin de rendre compte de ces effets, une batterie d'analyse était proposée régulièrement (augmentation de la familiarité à des musiques et qualité de vie des proches aidants) et à chaque changement d'activité. Nos hypothèses portaient d'une part sur les aspects cognitifs, notamment l'augmentation du Sentiment de Familiarité au fur et à mesure des séances, thème qui est abordé dans la partie expérimentale du manuscrit. D'autre part, nous souhaitions rendre compte de la relation entre les proches aidants et les malades desquels ils prennent soin à travers d'autres éléments que le fardeau subjectif. Ainsi, nous nous sommes également concentrés sur les aspects positifs (Ducharme *et al.*, 2010; Semiatin and O'Connor, 2012), les stratégies d'adaptation (Vernooij-Dassen *et al.*, 2011; Roche, MacCann and Croot, 2016), le sentiment de compétence (Brown, Nolan and Davies, 2008), ainsi que les attitudes face à la situation (Nolan *et al.*, 2004; Coppalle, Platel and Groussard, 2018).

En l'absence de l'obtention de financements spécifiques pour démarrer ce programme et suite à des difficultés d'organisation du recrutement des patient.e.s, nous avons choisi de

scinder le projet de thèse en deux parties : l'une explorant exclusivement l'augmentation du sentiment de familiarité à des stimuli nouveaux par exposition répétée dans un contexte écologique, dont le manuscrit de thèse rapporte les résultats, et l'autre en lien avec les aidant.e.s (partie qui a été moins investie), mais dont les principaux résultats seront présentés et discutés au cours de cette annexe. Le premier article présenté ci-après est la synthèse de nos recherches sur les bases théoriques sur lesquelles se fonde l'aide aux aidant.e.s, au niveau international. Elle avait pour objectif de les décrire et d'en proposer une lecture critique en vue de leur possible adaptation sur le territoire français. En effet, l'aide aux aidant.e.s est actuellement majoritairement proposée dans le cadre de l'approche psychanalytique (Rieucou, David and Bungener, 2011), et nous souhaitons recenser des approches davantage cohérentes avec les personnes présentant des TNC, en particulier la MA.

Article paru dans GPNV



## L'accompagnement des aidants de personnes atteintes de maladies d'Alzheimer ou apparentées : renouveler les approches théoriques de l'accompagnement en France

*Helping caregivers of people with dementia: a need to renew theoretical frameworks in France*

RENAUD COPPALLE  
HERVÉ PLATEL  
MATHILDE GROUSSARD

Normandie Univ, Unicaen, PSL  
Research University, EPHE, Inserm,  
U1077, CHU de Caen, Cyceron,  
Neuropsychologie et imagerie de la  
mémoire humaine, Caen, France  
<mathilde.groussard@unicaen.fr>

Tirés à part :  
M. Groussard

**Résumé.** La recherche et l'accompagnement pour les personnes atteintes de maladie de type Alzheimer (PMTA) en France ont fait de grands progrès. L'intérêt alloué à leurs aidants (AMTA) est essentiellement descriptif, et peu de place a été laissée aux approches théoriques qui permettraient de mieux comprendre et d'aider les AMTA. Pourtant, de telles approches existent, ont fait leur preuve et sont utilisées dans d'autres pays. Le principal intérêt du recours à de telles approches, en plus de la possibilité d'offrir un nouveau regard pour les cliniciens et les chercheurs, réside dans la possibilité d'harmoniser l'accompagnement des AMTA pour les différents professionnels impliqués dans leur prise en charge. En aidant à mieux caractériser les AMTA (leur situation, leurs difficultés et leurs attentes), ces approches permettraient de proposer des accompagnements et interventions au plus près de leurs besoins. Quatre principales approches sont décrites : le modèle *stress coping*, l'approche *person centered*, la *role transition theory* et le *senses framework*. Nous verrons à travers ces approches théoriques quels en sont les principaux appuis conceptuels, les points de convergence et de divergence ainsi que les applications possibles aux professions en lien avec les AMTA.

**Mots clés :** Alzheimer, aidants familiaux, psychologie, fardeau

**Abstract.** Research and care have improved a lot for persons with dementia (PVD) in France. However, most studies are essentially descriptive, and very few researches have focused on theoretical framework that may help understand and help their caregivers (CG). Yet, some approaches exist, and have proven to be efficient in other countries. The main interest of such approaches is the possibility to match health professionals' conception of CG and their situation, and thus allowing to better describe their situation, their difficulties and their expectations, and thus offer a caring the closest possible from their needs. Four main approaches will be discussed : 1) stress coping, the most used model in CG's care that allows to assess the principal stressors in CG's role, and to figure out the best ways to cope with these; 2) person centered care, which claims that making the CG more competent in their role decreases their burden; 3) role transition theory for which the difficulties come from the fact that CG's role is mostly unexpected, and their way of embracing it modifies their perception of themselves and their relative with dementia; 4) senses framework characterizes CG and PVD through their relationship, and offers a vision that includes difficulties and ways to cope with them, as well as satisfactions they experiment in the caregiving relationship. We will see through these theoretical frameworks which elements are the most relevant to take into account, their similarities and differences as well as the possible applications for health practitioners.

**Key words:** Alzheimer disease, family caregivers, psychology, burden

Les aidants familiaux (AMTA) de personnes atteintes de maladies de type Alzheimer ou apparentées (PMTA) sont tributaires des nombreuses transformations suite aux changements qui peuvent intervenir chez

les personnes dont elles prennent soin, provoquant pour certains d'entre eux des conséquences délétères. La notion de fardeau est celle qui illustre le plus régulièrement les dimensions négatives de l'accompagnement par les AMTA.

En effet, une importante majorité des aidants relate des expériences négatives allant de la baisse de la qualité de vie au *burn-out*, avec les pathologies qui peuvent leur être associées, telles la dépression, l'anxiété, les maladies cardio-vasculaires, ou le syndrome d'épuisement [1, 2].

Outre les travaux décrivant les conséquences de l'aide, de nombreuses études se sont centrées sur les interventions qui permettent d'accompagner les aidants [3, 4]. De même, une attention particulière a été portée aux aidants familiaux lors du plan Maladies neurodégénératives 2008-2012, soutenu par des associations et des organismes gouvernementaux et privés. L'aide qui peut être apportée aux AMTA prend de nombreuses formes et les associations de personnes malades ou d'aidants ont largement contribué à développer les soutiens qui peuvent être proposés. À leur initiative, des groupes de parole, comme les cafés Alzheimer, ont été mis en place, ainsi que des séances de formation aux pathologies comme l'éducation thérapeutique. En parallèle, des aides matérielles et humaines ont également vu le jour afin de permettre un accompagnement à domicile des PMTA (aides à domicile, portage des repas) et de proposer des temps de répit pour les AMTA (accueil de jour, plateformes de répit).

Il est maintenant clairement établi qu'un accompagnement psychosocial adéquat est un soin souvent plus efficace que les ressources médicamenteuses pour préserver le bien-être et les capacités fonctionnelles dans le cas de maladies de type Alzheimer (MTA) [5, 6]. Si les interventions ciblées sur des aspects psychosociaux continuent à se développer pour les PMTA (à travers notamment les activités thérapeutiques récréationnelles) [7], elles ont beaucoup moins été explorées dans la littérature spécifiquement pour les AMTA [8], et encore moins pour les dyades patients-aidants [9]. Même si des services et activités pour les AMTA existent, non seulement les aidants ne bénéficient pas de toutes les aides dont ils auraient besoin [8-10], mais il existe également une réticence à utiliser un certain nombre de services proposés pour eux ou pour les personnes dont ils prennent soin [11, 12]. Cette réticence (ou cette non-utilisation) pourrait être due en partie au manque de coordination autour d'un projet conceptuellement défini et partagé par les professionnels impliqués au bénéfice de la dyade. Dans ce contexte, aussi bien la recherche que la pratique clinique doivent pouvoir se doter d'outils conceptuels et formels afin de répondre aux besoins croissants et changeants des AMTA. Or, la France est l'un des pays qui dispose de moins d'outils d'évaluation, et les cliniciens disposent donc de peu de ressources pratiques permettant une appréciation fine de la situation des aidants [13]. Même si de récents travaux mettent en lumière ce problème et proposent des réponses [12, 14], la majorité des études sur

les aidants en France se fondent encore sur des modèles dont la plupart ont été très largement revisités, et sur des outils dont la validité ainsi que la fiabilité ont fait l'objet de nombreuses critiques [15].

Cependant, des cadres théoriques ont été développés pour cerner les besoins des aidants et ainsi proposer des aides plus adaptées et mieux acceptées. En effet, comme le propose Kitwood [16], le soin aux PMTA ne peut se réduire à de la bonne volonté et un « instinct de soignant ». Un cadre conceptuel paraît nécessaire pour rassembler les différents acteurs du soin et les accorder sur une vision commune des meilleures conditions d'accompagnement pour les PMTA comme pour les AMTA. Afin de pouvoir proposer une aide adéquate, il semble alors important d'interroger l'utilisation que nous faisons des outils qui sont à notre disposition - aussi bien pour l'évaluation que pour l'accompagnement - dont certains ne sont pas ou plus adaptés [17]. Ainsi, nous pourrions nous concentrer sur les attentes des professionnels, des structures d'aide et bien sûr des aidants eux-mêmes, et les différents acteurs du soin pourront s'appuyer sur des outils conceptuels et formels plus robustes pour répondre à la demande et aux lacunes rapportées par la littérature dans l'accompagnement des aidants [10]. De même, les chercheurs pourront trouver dans ces théories un moyen plus fiable de rendre compte aussi bien de l'état des lieux de la santé et des conditions de vie des aidants que de l'efficacité des interventions qui leur sont proposées.

Nous tenterons à travers cette revue de dégager les principaux cadres théoriques issus de la recherche dans le contexte de l'aide aux aidants, en présentant les hypothèses qui les sous-tendent, les outils d'évaluation et d'accompagnement disponibles s'ils existent, ainsi que leurs limites. Pour conclure, nous discuterons la pertinence de l'utilisation de ces cadres dans la pratique clinique et la recherche en psychologie auprès des AMTA.

## Quels cadres théoriques pour mieux comprendre et accompagner les aidants ?

Plusieurs cadres théoriques issus des recherches en sciences humaines et sociales, en particulier la psychologie, ont été proposés afin de rendre compte des besoins, des difficultés et de la façon la plus appropriée d'accompagner les aidants. Nous avons choisi de présenter les quatre cadres les plus référencés dans la littérature sur le phénomène de soutien à un proche malade, ainsi que la façon dont ils se positionnent envers les AMTA (*tableau 1*).

**Tableau 1.** Résumé des postulats, outils d'évaluation, et prises en charge proposés par les cadres théoriques utilisés avec les aidants.  
**Table 1.** Summary of the postulates, evaluation tools and interventions proposed by theoretical frameworks used with caregivers.

Approche	Postulat	Principaux outils d'évaluation	Principales prises en charge
Modèle <i>Stress-coping</i> Lazarus et Folkman [18]	La situation d'aidant est très stressante. Pour faciliter la relation d'aide, il convient d'apprendre aux aidants des stratégies pour diminuer le stress ou l'impact du stress lié aux situations à problème	Inventaire du fardeau de Zarit, CASI	TCC, éducation thérapeutique
<i>Person-centered care</i> Kitwood <i>et al.</i> [16]	Les difficultés des aidants sont liées à une mauvaise compréhension des comportements des personnes malades. En enseignant comment décrypter et répondre au mieux à ces comportements, la relation d'aide devient plus facile	Entretien clinique	Education thérapeutique
<i>Role transition theory</i> Meleis <i>et al.</i> [37]	La détresse des aidants vient du fait qu'ils ne parviennent pas à élaborer un rôle dans l'accompagnement de la personne malade, oscillant entre soignant et proche. C'est en permettant une transition entre le rôle antérieur et le nouveau rôle que la situation peut s'améliorer	Entretien clinique, <i>Preparedness for caregiving scale</i>	Entretien clinique, groupes de parole
<i>Senses framework</i> Nolan <i>et al.</i> [46]	Aussi bien les aidants que les patients ressentent de la détresse dans le cadre des MTA. Pour accompagner au mieux, les ressentis des deux doivent être pris en compte, en s'appuyant sur des sentiments ( <i>senses</i> ) importants pour les individus	CAMI/CADI/CASI	Mise en place d'accompagnements pour tous les individus impliqués

### Stress coping : l'aide comme une situation stressante et dangereuse

Issu de la psychologie behavioriste dans les années 1980, le modèle *stress coping* [18] propose une vision des difficultés psychologiques des individus centrée sur la présence de stressseurs dans leur vie. Ces stressseurs doivent être identifiés ainsi que leur source et les comportements que les individus mettent en place pour tenter de diminuer leur intensité. À la lumière de ces informations, des alternatives comportementales (*i.e. coping*<sup>1</sup>), sont proposées afin de réduire le stress issu de la situation. Ce modèle définit l'aide informelle portée à un proche malade comme une expérience significativement stressante [19]. L'aide proposée aux aidants est alors centrée sur l'apprentissage de stratégies alternatives de *coping* afin de réduire au plus possible le stress lié à leurs difficultés.

De nombreux autres modèles ont été dérivés de l'approche du *stress coping*, dont un des plus populaires auprès des AMTA est le « *Progressive lowered stress threshold model* » [20], selon lequel le seuil de tolérance au stress engendré par les événements du quotidien diminue fortement lorsqu'il existe déjà un stress important, et ce

de façon progressive. En se fondant sur un renforcement de la tolérance au stress grâce à des interventions comme la méditation [21], il serait possible, selon certains auteurs, d'éviter l'épuisement et d'améliorer la qualité de vie. Le modèle de Pearlin [22] s'est lui aussi appuyé sur le *stress coping*, en l'adaptant aux aidants. Cette tentative de prendre en compte le maximum de facteurs influençant le stress est informative, mais difficilement appréhendable en raison de sa complexité, et encore plus difficilement applicable dans un cadre clinique pour cette même raison.

L'outil d'évaluation le plus emblématique issu de ce modèle est sans aucun doute l'inventaire du fardeau de Zarit (ZBI) [23]. Ce questionnaire permet de recenser 22 paramètres subjectifs qui sont souvent source de détresse dans le rôle d'aidant que le proche se donne, en particulier avec une PMTA. L'intérêt de proposer une évaluation du fardeau subjectif a été majeur, car dans les pratiques courantes des années 1980 seul le fardeau objectif était considéré (niveau de dépendance, manque d'aménagements du domicile, etc.)<sup>2</sup>. L'avantage principal de cet outil est qu'il prend en compte les perceptions des aidants plutôt que les paramètres factuels de leur vie, et permet ainsi d'identifier chez les aidants quels facteurs sont les plus générateurs de stress à leurs yeux.

<sup>1</sup> La notion de coping renvoie aux comportements utilisés par les individus pour gérer le stress. Ils peuvent être psychologiques, physiques ou les deux (sortir se promener, penser au problème jusqu'à trouver une solution, méditer, etc.)

<sup>2</sup> Une seconde partie du ZBI évaluant le fardeau objectif a été proposée, mais n'est que très peu utilisée à ce jour.

Schulz et Martire [24] ont contribué à populariser cette approche auprès des AMTA en publiant un article synthétisant les interventions auxquelles il faudrait recourir en fonction du type de stress, évaluées par le ZBI [23]. S'appuyant sur le modèle REACH (*Ressources for enhancing Alzheimer's caregiving health*) [25], ces chercheurs conseillent des interventions courtes, ciblées sur une ou plusieurs sources de stress singulières, avec identification puis réadaptation des comportements des AMTA en fonction des types de problèmes (en particulier face aux troubles du comportement des PMTA, mais aussi sur les aspects matériels et pratiques) à l'aide de thérapies cognitives et comportementales (TCC).

Avec pour objectif la « réparation » de comportements empêchant l'adaptation harmonieuse à un environnement [26], le *stress coping* propose des aides liées à la gestion du stress. Les AMTA se voient alors enseigner des connaissances et des stratégies pour mieux répondre aux problèmes rencontrés au quotidien, afin de les rendre moins stressants. Les TCC au sens large ont été beaucoup utilisées pour le soutien aux aidants [27]. Elles visent à identifier des réponses comportementales à des situations qui génèrent du stress, et à enseigner des comportements alternatifs pour minimiser l'impact de la situation sur l'aidant. Bien que rapportées comme efficaces à court terme, elles manquent de suivi à long terme, ainsi que d'une individualisation des programmes, notamment dans le domaine de la recherche [28].

Le stress est très clairement un phénomène nuisible en général et particulièrement pour les personnes qui y sont exposées régulièrement, comme ça peut être le cas pour les aidants [29]. Cependant, le modèle *stress coping*, en considérant la relation d'aide comme un phénomène avant tout délétère et stressant, risque d'occulter une partie de cette relation (comme par exemple les aspects positifs, sociaux ou personnels). En effet, de plus en plus d'auteurs suggèrent que valoriser les aspects positifs du rôle d'aidant pourrait être au moins aussi important et efficace que de tenter d'en diminuer les aspects négatifs [30].

### **Person centered care : mieux accompagner pour aller mieux**

Un des premiers cadres théoriques exclusivement réservé aux MTA a été formalisé par Kitwood dans les années 1990 [16]. L'auteur a proposé le concept de *person centered care* en réponse à l'absence de théorie sous-tendant l'accompagnement des PMTA. À l'instar d'autres cadres théoriques, celui-ci ne s'intéresse pas directement aux difficultés des AMTA dans sa conception originelle,

mais leur propose un soutien fondé sur l'offre du meilleur soin possible aux PMTA.

Dans cette théorie, l'action auprès des AMTA est donc fondée sur la reconnaissance des PMTA comme des personnes à part entière : les aidants doivent apprendre à surpasser les représentations de la maladie qui peuvent amener à ne plus voir la personne derrière sa condition. Fortement inspiré par la religion (Kitwood était prêtre avant d'être chercheur) et l'émergence des *care studies*, ce modèle prend comme base théorique l'idée que seule une prise en compte holistique des personnes malades dans toute leur singularité pourrait réellement permettre de prendre soin d'elles [31]. Pour bien comprendre cette approche, il est important de définir deux termes difficiles à traduire : *malignant social psychology* et *personhood*.

La *malignant social psychology* renvoie à la notion de représentation sociale (introduite par Durkheim en 1898 [32]), selon laquelle nos réactions envers les objets du monde sont influencées par des représentations qui nous ont été inculquées à différents âges de notre vie de façon implicite. L'apport de Kitwood [16] est de constater que certaines représentations construites socialement sur les maladies, notamment pour les PMTA (retour en enfance ou régression, impossibilité de décider pour soi-même, vulnérabilité extrême, non-pertinence de la prise en compte du discours, dépendance...) modifient la façon dont la population en général et les aidants des personnes malades en particulier interagissent avec les PMTA. La relation d'aide serait alors centrée exclusivement sur un modèle médical, occultant la subjectivité et les besoins réels des personnes malades, ce qui peut avoir des répercussions néfastes même pour les AMTA.

La notion de *personhood*, quant à elle, illustre ce qui fait de chacun une personne à part entière, au-delà du rôle qui lui est socialement attribué, et comment l'identité personnelle se construit à travers les interactions et relations avec les autres. Cela peut être conceptualisé comme la latitude qu'ont les personnes malades pour continuer à enrichir leur personnalité et leur identité, au-delà de celle de « malades », ou d'« objets de soin ». Il s'agit d'un compromis entre ce que les personnes veulent et ce qui leur est possible de faire. Comme le rappelle Kitwood, cette vision est applicable également aux personnes non-malades, bien qu'elle soit tributaire de moins de contraintes cognitives et/ou sociales.

À partir de ces deux concepts, Kitwood propose un accompagnement fondé sur la facilitation [16]. Il propose une modélisation que la neuropsychologie a confirmée plus tard : le problème n'est pas en soi pour une PMTA de savoir ce qu'elle veut, mais d'aller jusqu'au bout de

l'action ou du comportement qu'elle vise, et ce à cause des divers problèmes cognitifs dont elle peut souffrir (mémoire de travail, flexibilité, attention, praxies...). L'objectif de l'accompagnement n'est alors ni de faire à la place de, ni d'ignorer, mais bien d'accompagner l'accès au comportement qui est difficile à initier ou à mener à bien.

À travers cette conception, une nouvelle perception du rôle d'aidant (aussi bien professionnel que familial) se dessine. Il ne faudrait pas se concentrer sur la situation propre des aidants, mais plutôt les inciter à prendre en compte la personne dont ils s'occupent dans sa dimension singulière, en évitant les pièges des représentations stéréotypées et en valorisant ce qui fait d'une personne quelqu'un d'unique.

Ces approches ont l'intérêt de remettre la personne malade au cœur du rôle des AMTA, avec l'idée que la compréhension de façon holistique permettrait d'offrir un soin de qualité et d'éviter par la même l'épuisement. Cependant, peu d'informations sont proposées sur la façon d'atteindre cet objectif. Largement conceptuels, ces modèles ont davantage pour ambition de créer une rupture avec une approche biomédicale pure, mais restent assez évasifs quant aux moyens de parvenir à mettre en place de façon pratique les concepts développés. Selon toutes ces approches, l'évaluation des difficultés des AMTA comme des PMTA est essentiellement subjective ou clinique, et nécessite des cliniciens qui soient sensibilisés à la vision *person-centered*.

Les interventions destinées aux aidants sont, quant à elles, orientées sur les besoins des PMTA [33]. L'aide aux aidants consiste alors à les accompagner dans les meilleures façons d'identifier les besoins des PMTA et de proposer des activités les plus adaptées possibles aux goûts et envies de ces derniers [34]. Sans qu'il y ait à proprement parler de soutien type, les formes d'éducation thérapeutique fondées sur l'identification des besoins et des désirs des PMTA peuvent aisément entrer dans ce cadre conceptuel.

Cette vision théorique, exclusivement fondée sur la personne malade, peut avoir pour inconvénient la majoration de l'épuisement et de la culpabilité des AMTA en les focalisant sur le fait de prodiguer le soin le plus parfait possible, et par la même négliger leurs propres besoins. Cependant, le concept a beaucoup évolué depuis sa création, et intègre dans certaines émules du modèle original la présence des aidants et du cadre social [35]. Le peu de place accordée aux aspects médicaux, notamment cognitifs, est une autre limite de cette approche. En effet, même s'ils ne sont pas toujours les plus importants dans la maladie, ils sont néanmoins importants à prendre en compte lorsqu'il est question de soin aux PMTA [36].

### **Role transition theory : inventer un rôle entre proche et soignant**

Le *role transition model* a été introduit par Meleis vers la fin des années 1990 en réponse à un besoin de transdisciplinarité dans le champ de la santé [37]. Ici, la psychologie, les sciences de l'éducation et la sociologie ont convergé vers une approche centrée sur le changement de rôle d'une personne, consécutif à un événement fondamental dans sa vie (les trois les plus critiques étant la naissance, la maladie chronique et la mort) [38].

Dans ce cadre théorique, la relation d'aide dans le cas d'un changement majeur lié à la santé est conçue comme difficile à s'approprier car elle implique un bouleversement dans les rôles que tiennent les protagonistes au sein de la dyade [39]. Ce type de changement, de par sa soudaineté et sa radicalité (dans le cas de la maladie d'Alzheimer le point de changement pris est l'annonce diagnostique), serait difficile à intégrer.

Ainsi, les proches (enfants, époux/ses, parents) concernés passeraient d'un rôle qu'ils ont expérimenté et pensé de façon prospective à un rôle de pourvoyeur de soins, rarement anticipé. Cette transition, souvent déclenchée par l'annonce de la maladie, les mènerait à substituer aux attributs de leur rôle précédent ceux d'un rôle de « soignant ». Par conséquent, la transition vers un rôle nouveau aurait du mal à se dérouler dans de bonnes conditions parce qu'elle correspond à un métissage d'aspects anciens (parent qui protège, qui prend soin, époux ou épouse sur qui nous pouvons compter, etc.) et nouveaux (soins paternalistes, responsabilité de l'observance des traitements, etc.). Le besoin fondamental des AMTA passerait alors par un accompagnement à la mise en place et à la transition du nouveau rôle, en trouvant l'équilibre entre les aspects anciens qui sont importants à conserver, et les aspects nouveaux qui sont essentiels à acquérir.

Un outil issu de la littérature médicosociale peut être utilisé pour rendre compte de l'aspect transitionnel du rôle d'aidant : la *Preparedness for caregiving scale* d'Archbold [40]. Cette échelle permet de mesurer le sentiment d'être prêt à endosser le rôle d'aidant, d'une part (*preparedness*), et la réciprocité ressentie des échanges (*mutuality*) avec la personne à aider, d'autre part. Cet outil met l'accent sur les liens entre les aspects formels du rôle d'aidant et les aspects du ressenti de la nouvelle relation. Aussi bien le sentiment d'être prêt que la réciprocité des échanges semblent être des paramètres importants pour une transition réussie [41].

Sans qu'il n'y ait d'intervention spécifiquement liée à ce modèle, la *role transition theory* peut être appliquée lors de groupes de parole ou des psychothérapies qui permettent

aux AMTA d'échanger sur la perception et les attentes qu'ils ont de leur rôle. Au Québec, Ducharme *et al.* [42] ont utilisé ce cadre conceptuel dans plusieurs de leurs études sur des AMTA. Les auteurs ont pu définir les caractéristiques d'une transition réussie comme l'acquisition de nouvelles compétences, l'efficacité perçue face aux situations d'aide, les stratégies de *coping* mises en place, et les bonnes relations avec les réseaux de soutien (services à domicile, famille, amis). De ces travaux, nous pouvons dégager l'idée que la *role transition theory* peut aisément intégrer des éléments du modèle *stress coping*, ainsi que des informations sur les rapports qu'entretient la dyade avec l'extérieur.

Si la nature du rôle peut donner des informations intéressantes sur la situation des AMTA, les phases par lesquelles ils passent restent non-linéaires, et dépendent de déterminants sociaux-culturels, psychologiques et cognitifs [43]. La théorie de Meleis [38], centrée sur le changement de rôle (*role transition model*), est donc très riche en tant que cadre théorique pour mieux comprendre le vécu et les difficultés des aidants, mais a besoin d'être intégrée à une approche plus globale afin de pouvoir être utilisée dans la pratique de terrain.

Wawrziczny *et al.* [44] ont montré que le fait de se sentir prêt pour endosser le rôle d'aidant, ainsi que la confiance dans ses compétences permettaient de réduire les aspects négatifs de ce rôle. Cela valide l'importance de considérer ces paramètres pour envisager la transition des rôles. Cependant, un autre résultat intéressant de cette étude pointe également une limite de ce modèle : la qualité de l'ajustement de la dyade à la nouvelle situation peut être soit positif, soit négatif en fonction de la sévérité des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SPCD) des PMTA. Les aspects cognitifs de ces symptômes ne sont généralement pas pris en compte dans l'approche *role transition*, et c'est pourtant un facteur souvent rapporté comme créant de la détresse chez les AMTA [45].

### **Senses framework : l'importance de la relation**

Dans le modèle *senses framework* de Nolan *et al.* [46], développé dans les années 2000, l'aidant n'est plus relégué au statut de patient caché ou de soignant personnel, mais devient acteur de son accompagnement. Selon cette approche, en se fondant exclusivement sur les aspects négatifs du rôle de l'aidant et en essayant à tout prix de les alléger, il existe un risque important d'adopter une vision paternaliste du soutien, avec souvent pour conséquence de mettre en échec les dispositifs d'aide. Ce cadre conceptuel propose plutôt de chercher à avoir une vision globale de la relation d'aide, en faisant confiance aux stratégies déjà employées par les AMTA même si elles ne paraissent pas

« adaptées », et ainsi de mettre en valeur les aspects positifs de la relation d'aide. Cette approche suppose que la valorisation de l'expertise des aidants, relative à leur situation, permet de leur éviter de se sentir dépossédés de leur rôle. La dialectique du *senses framework* passe par un accompagnement de tous les acteurs de la relation d'aide, et une compréhension de leurs besoins au niveau individuel et collectif.

Ce cadre théorique identifie six *senses* (que l'on pourrait traduire par sentiments, ou impressions) qui ont l'originalité d'être évalués de façon conjointe pour une PMTA et tous ceux qui l'accompagnent, en proposant d'accorder la même importance aux besoins de chacun (*tableau 2*).

Directement adapté de ce modèle, un ensemble de questionnaires proposé par Nolan *et al.* [46] (traduit et validé en français par Coudin *et al.* [12]) a pour objectif de rendre compte de façon plus globale de la situation des AMTA. Au moyen de trois questionnaires, les aspects positifs renvoyant aux gratifications (CASI, *caregiver's assessment of satisfaction inventory*), les aspects négatifs à travers les difficultés (CADI, *caregiver's assessment of difficulties inventory*), ainsi que les stratégies mises en place pour répondre aux situations d'aide (CAMI, *caregiver's assessment of management inventory*) sont explorés. L'intérêt de ces questionnaires est donc double. Tout d'abord, ils permettent d'obtenir des informations sur trois aspects fondamentaux du rôle d'aidant avec peu de stigmatisation, mais ils offrent également un regard sur les stratégies d'adaptation. Cette dernière information donne ainsi la possibilité d'utiliser des outils issus d'autres cadres théoriques (en particulier le *stress coping*), et d'intégrer différentes approches du soin dans l'accompagnement des PMTA mais aussi des AMTA.

L'appui sur le *senses framework* pour accompagner ne propose pas de solutions « pratiques ». L'essentiel est de prendre en compte les 6 *senses* afin de déterminer les actions ou accompagnements les plus pertinents à mettre en place. Par exemple, une étude de Camic *et al.* [47] s'appuie sur ce cadre conceptuel en se fondant sur les 6 *senses*, et propose une participation conjointe des PMTA et AMTA à une chorale. D'autres études ont également utilisé le *senses framework* en proposant une intervention s'appuyant sur l'utilisation d'une plateforme de répit [48], ou encore dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) [49]. L'appui sur les *senses* semble permettre selon les auteurs une lecture des besoins qui est partageable par tous les intervenants. De ce fait, elle offre des références communes pour harmoniser les objectifs et la mise en place des interventions en faveur de la dyade. Que ce soit en institution de soin ou à domicile, les résultats sont encourageants, et les retours

**Tableau 2.** Les six « *senses* » selon Nolan *et al.* (2004) pour les AMTA et les PMTA.  
**Table 2.** The six senses from Nolan *et al.* (2004) for PWD and their caregivers.

Sentiment. . .	Pour les PMTA	Pour les AMTA
de sécurité	Impression d'être préservé des menaces, de la douleur et de l'inconfort	Ne pas se sentir menacé, être supporté dans sa tâche et reconnu dans les demandes de celle-ci
de continuité	Valorisation de leur biographie personnelle grâce à l'utilisation des informations connues sur eux pour contextualiser leur accompagnement	Avoir des expériences positives avec les personnes âgées, s'exposer à des professionnels compétents et continuer à pouvoir apprendre
d'appartenance	Opportunité de former des relations qui ont du sens, et de se sentir appartenir à un groupe	Reconnaissance de leur travail par autrui, sentiment d'appartenir à un réseau, un groupe de pairs
d'avoir un but	Opportunité de faire des activités qui ont du sens, ne pas simplement attendre que le temps passe, être à même de se donner de nouveaux objectifs	Reconnaître la direction que prend l'accompagnement, et des objectifs clairs à atteindre avec leur parent
de réalisation	Opportunités de pouvoir satisfaire les objectifs importants, d'être satisfait par ses efforts	Prodiguer un accompagnement de qualité, être satisfait de ses efforts
d'importance	Être reconnu et valorisé en tant que personne, donner du sens à ses actions et son existence	Sentiment que ses actions comptent, et que son accompagnement est valorisé

des aidants, familiaux ou professionnels, ainsi que ceux des PMTA, largement positifs en termes d'amélioration de la qualité de vie, du sentiment de compétence ou du sens dans le travail [50].

La principale limite de ce cadre théorique est le peu d'études expérimentales publiées avec une méthodologie bien décrite : la plupart des articles qui rendent compte de l'utilisation du *senses framework* sont qualitatives [51]. Cependant, la construction même de ce cadre théorique -comme des autres [52]- rend difficile une objectivation quantitative avec des designs classiques (en double aveugle, contre groupe contrôle, etc.).

## Pourquoi ancrer théoriquement l'accompagnement ?

En France, la psychologie sociale, la psychodynamique ainsi que la sociologie ont joué un grand rôle dans le développement des dispositifs d'aide aux aidants. Les modèles cognitivistes américains ont mis plus de temps à s'implanter, et la neuropsychologie n'a que récemment commencé à intervenir dans les dispositifs d'aide. Les demandes actuelles centrées sur une meilleure compréhension de la maladie pour les AMTA ont mené les psychologues spécialisés en neuropsychologie à proposer un accompagnement fondé sur l'échange d'information, le conseil et la formation sur les aspects cognitifs de la maladie des PMTA. Ainsi, une grande partie des spécialités de la psychologie s'est intéressée aux AMTA, avec des rôles parfois partagés, et parfois spécifiques à ces spécialités.

Cependant, encore peu d'outils formels, sous-tendus par des cadres théoriques, existent spécifiquement pour les AMTA, et ils ne sont pas souvent adaptés aux différents professionnels (psychologue, médecin, IDE. . .). Dans le cadre de la psychologie gériatrique, force est de constater que ces outils sont souvent méconnus, en grande partie car ils n'ont pas été traduits, testés et validés avec une population française, et que l'aide aux aidants ne fait pas toujours partie de la consultation ni de l'accompagnement en raison de contraintes de temps ou de formation. Pour faciliter l'utilisation de ce type d'outils, il serait pertinent d'en envisager des versions de *screening*, courtes et spécifiques (pour les situations où le temps manque pour proposer un entretien complet aux AMTA) afin de détecter des individus à risque d'épuisement, et des outils plus longs et complets pour les professionnels ayant l'occasion de passer davantage de temps avec les AMTA.

Seulement, ces deux types d'outils doivent être fidèles et valides entre eux, mais aussi suffisamment larges pour appréhender les aspects importants à différents niveaux (personnels, sociaux, financiers, de santé. . .) en fonction des besoins. À cet effet, la recherche en France gagnerait à se focaliser davantage sur le développement d'outils spécifiques aux besoins des différents professionnels du soin aux PMTA et aux AMTA, mais avec un cadre théorique commun [53]. Cela permettrait de pouvoir communiquer efficacement sur les aspects importants liés au rôle d'AMTA, tout en explorant des dimensions différentes.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, les conséquences de la maladie sur les AMTA comme sur les PMTA sont très hétérogènes. Ainsi, les caractéristiques individuelles des PMTA, en par-

### Points clés

- Peu d'approches conceptuellement partagées sont proposées dans le cadre de l'aide aux aidants en France et cela pourrait être une des causes de la réticence des aidants à utiliser certains services qui leur sont proposés.
- Pourtant, des cadres théoriques ont été fournis depuis longtemps à l'étranger en recherche comme en clinique, et leur utilité a été démontrée pour un accompagnement des patients de meilleure qualité.
- L'appui théorique de l'aide aux aidants en France permettrait une meilleure cohérence autour des projets de soin et un meilleur accompagnement des aidants comme des patients.

ticulier cognitives, gagneraient certainement à être plus systématiquement prises en compte. Ces dernières sont souvent éludées dans les modèles que nous avons présentés, bien que ces caractéristiques soient régulièrement décrites comme influençant le ressenti, en particulier négatif, des AMTA [43, 45].

Il semble pour l'instant difficile de trouver un équilibre entre prise en compte des aspects sociaux, médicaux et personnels avec les outils existants. Afin de comprendre la singularité des AMTA, il est pourtant essentiel d'apporter une vision qui prend en compte tous ces aspects, non pas séparément, mais au sein d'une vision partagée. Cela permettrait de créer un langage commun entre les diffé-

rents acteurs du soin, et considérer l'inclusion des aidants comme faisant partie de l'accompagnement. Ainsi, ils seraient davantage intégrés dans le parcours de soin et le système d'aide.

Dans la littérature francophone, l'approche par les besoins [33, 46, 54, 55] dans le soutien aux AMTA semble être la plus souvent rapportée comme efficace sur le terrain. Que ce soit dans un cadre de consultation, d'accompagnement ou de recherche clinique, elle est facilement partageable entre professionnels, et semble pertinente pour les aidants comme cela a été montré depuis une dizaine d'années [3]. Le besoin qui semble être le plus souvent mentionné est la valorisation du sentiment d'appartenance ou d'affiliation, c'est-à-dire celui de ne pas se sentir isolé mais au contraire s'estimer faire part de la vie d'une personne, d'un groupe, d'un système [54-56]. Nous proposons que, dans le cadre des MTA, le sentiment d'affiliation/d'appartenance soit celui sur lequel le travail d'accompagnement gagnerait à se focaliser. À cet effet, inclure les AMTA dans l'accompagnement, les aider à comprendre les troubles de leur proche, tenter de rendre compte de leur vécu, notamment vis-à-vis du sentiment d'isolement, et leur proposer des activités en groupe avec ou sans les personnes dont elles s'occupent [57], apparaissent comme les directions les plus prometteuses dans l'accompagnement des AMTA.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Mollard J. Aider les proches. *Gérontologie et Société* 2009 ; 257 : 128-9.
2. Ziegler MG, Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 ; 26 : 26-30.
3. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003 ; 51 : 657-64.
4. Schoenmakers B, Buntinx F, Delepeleire J. Supporting the dementia family caregiver : the effect of home care intervention on general well-being. *Aging Ment Heal* 2010 ; 14 : 44-56.
5. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005 ; 293 : 596-608.
6. Patel B, Perera M, Pendleton J, Richman A, Majumdar B. Psychosocial interventions for dementia : from evidence to practice. *Adv Psychiatr Treat* 2014 ; 20 : 340-9.
7. Oyeboode JR, Parveen S. Psychosocial interventions for people with dementia : an overview and commentary on recent developments. *Dementia* 2016 Jul 4. [Epub ahead of print].
8. Zabalegui A, Hamers JPH, Karlsson S, Leino-Kilpi H, Renom-Guiteras A, Saks K, et al. Best practices interventions to improve quality of care of people with dementia living at home. *Patient Educ Couns* 2014 ; 95 : 175-84.
9. Van't Leven N, Prick A-EJC N, Groenewoud JG, Roelofs PDDM, de Lange J, Pot AM. Dyadic interventions for community-dwelling people with dementia and their family caregivers : a systematic review. *Int Psychogeriatrics* 2013 ; 25 : 1581-603.
10. Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R. Attentes et besoins des aidants de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012 ; 60 : 231-8.
11. Coudin G. La réticence des aidants familiaux à recourir aux services gérontologiques : une approche psychosociale. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2004 ; 2 : 285-96.
12. Coudin G, Mollard J. Être aidant de malade Alzheimer : difficultés, stratégies de faire face et gratifications. Première étape de validation du CADI-CAMI-CASI auprès d'un échantillon français d'aidants familiaux. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011 ; 9 : 363-78.
13. Whalen KJ. The reliability, validity and feasibility of tools used to screen for caregiver burden : a systematic review. *J Adv Nurs* 2010 ; 66 : 1683-8.
14. Stillmunkés A, Loubatières MH, Chicoulaa B, Bismuth S, Villars H, Oustric S. Facteurs influençant le fardeau de l'aidant principal du patient atteint de la maladie d'Alzheimer vivant à domicile : revue systématique de la littérature. *Les Cahiers de l'année gérontologique* 2015 ; 7 : 29-36.
15. Mosquera I, Vergara I, Larrañaga I, Machón M, del Río M, Calderón C. Measuring the impact of informal elderly caregiving : a systematic review of tools. *Qual Life Res* 2016 ; 25 : 1059-92.

16. Kitwood T. Towards a theory of dementia care : the interpersonal process. *Ageing Soc* 1993 ; 13 : 51-67.
17. Rosa E, Lussignoli G, Sabbatini F, Chiappa A, Di Cesare S, Lamanna L, *et al.* Needs of caregivers of the patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 ; 51 : 54-8.
18. Lazarus RS, Folkman S. Coping and adaptation. In : Gentry W, ed. *Handbook of behavioral medicine*. New York : Guilford Press, 1984, 282-325.
19. Schumacher KL, Beidler SM, Beeber AS, Gambino P. A transactional model of cancer family caregiving skill. *ANS Adv Nurs Sci* 2006 ; 29 : 271-86.
20. Hall GR, Buckwalter KC. Progressively lowered stress threshold : a conceptual model for care of adults with Alzheimer's disease. *Arch Psychiatr Nurs* 1987 ; 1 : 399-406.
21. Innes KE, Selfe TK, Brown CJ, Rose KM, Thompson-Heisterman A. The effects of meditation on perceived stress and related indices of psychological status and sympathetic activation in persons with Alzheimer's disease and their caregivers : a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012 ; 2012 : 927509.
22. Pearlin LI, Mullan JT, Semple SJ, Skaff MM. Caregiving and the stress process : an overview of concepts and their measures 1. *Gerontologist* 1990 ; 30 : 583-94.
23. Zarit S, Todd P, Zarit J. Subjective burdens of husbands and wives as caregivers : a longitudinal study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987 ; 1 : 109-10.
24. Schulz R, Martire LM. Family caregiving of persons with dementia : prevalence, health effects, and support strategies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 ; 12 : 240-9.
25. Schulz R, Belle SH, Czaja SJ, Gitlin LN, Wisniewski SR, Ory MG. Introduction to the special section on resources for enhancing Alzheimer's caregiver health (REACH). *Psychol Aging* 2003 ; 18 : 357-60.
26. Selwood A, Johnston K, Katona C, Lyketsos C, Livingston G. Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia. *J Affect Disord* 2007 ; 101 : 75-89.
27. Vernooij-Dassen M, Draskovic I, McCleery J, Downs M. Cognitive reframing for carers of people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 11 : CD005318.
28. Gilhooly KJ, Gilhooly MLM, Sullivan MP, McIntyre A, Wilson L, Harding E, *et al.* A meta-review of stress, coping and interventions in dementia and dementia caregiving. *BMC Geriatr* 2016 ; 16 : 106.
29. Bevans M, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *JAMA* 2012 ; 307 : 398-403.
30. Petty S, Dening T, Griffiths A, Coleston DM. Where is the happiness in dementia ? *Int Psychogeriatr* 2016 ; 28 : 1752-3.
31. Laugier S. L'éthique comme politique de l'ordinaire. *Multitudes* 2009 ; 80 : 37-8.
32. Durkheim E. Représentations individuelles et représentations collectives. *Revue de Métaphysique et de Morale* 1898 ; 6 : 273-302.
33. Sauer PE, Fopma-Loy J, Kinney JM, Lokon E. "It makes me feel like myself" : person-centered versus traditional visual arts activities for people with dementia. *Dementia* 2016 ; 15 : 895-912.
34. Dewing J. Concerns relating to the application of frameworks to promote person-centredness in nursing with older people. *J Clin Nurs* 2004 ; 13 : 39-44.
35. O'Connor D, Phinney A, Smith A, Small J, Purves B, Perry J, *et al.* Personhood in dementia care : developing a research agenda for broadening the vision. *Dementia* 2007 ; 6 : 121-42.
36. Dewing J. Personhood and dementia : revisiting Tom Kitwood's ideas. *Int J Older People Nurs* 2008 ; 3 : 3-13.
37. Zarit SH, Femia EE. A future for family care and dementia intervention research ? Challenges and strategies. *Ageing Ment Health* 2008 ; 12 : 5-13.
38. Meleis AI, Sawyer LM, Im E-O, Hilfinger Messias DK, Schumacher K. Experiencing transitions : an emerging middle-range theory. *Adv Nurs Sci* 2000 ; 23 : 12-28.
39. Meleis AI, Im EO. Transcending marginalization in knowledge development. *Nurs Inq* 1999 ; 6 : 94-102.
40. Archbold PG, Stewart BJ, Greenlick MR, Harvath TA. Mutuality and preparedness as predictors of caregiver role strain. *Res Nurs Heal* 1990 ; 13 : 375-84.
41. Yang CT, Liu HY, Shyu YIL. Dyadic relational resources and role strain in family caregivers of persons living with dementia at home : a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2014 ; 51 : 593-602.
42. Ducharme F, Lévesque Louise L, Lachance L, Kergoat MJ, Coulombe R. Challenges associated with transition to caregiver role following diagnostic disclosure of Alzheimer disease : a descriptive study. *Int J Nurs Stud* 2011 ; 48 : 1109-19.
43. Schoenmakers B, Buntinx F, Delepeleire J. Factors determining the impact of care-giving on caregivers of elderly patients with dementia. A systematic literature review. *Maturitas* 2010 ; 66 : 191-200.
44. Wawrziczny E, Pasquier F, Ducharme F, Kergoat MJ, Antoine P. Do spouse caregivers of persons with early- and late-onset dementia cope differently ? A comparative study. *Arch Gerontol Geriatr* 2017 ; 69 : 162-8.
45. Germain S, Adam S, Olivier C, Cash H, Ousset PJ, Andrieu S, *et al.* Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease ? *J Alzheimer's Dis* 2009 ; 17 : 105-14.
46. Nolan MR, Davies S, Brown J, Keady J, Nolan J. Beyond "person-centred" care : a new vision for gerontological nursing. *J Clin Nurs* 2004 ; 13 : 45-53.
47. Camic PM, Williams CM, Meeten F. Does a "Singing Together Group" improve the quality of life of people with a dementia and their carers ? A pilot evaluation study. *Dementia* 2013 ; 12 : 157-76.
48. Ryan T, Nolan M, Reid D, Enderby P. Using the Senses Framework to achieve relationship-centred dementia care services. *Dementia* 2008 ; 7 : 71-93.
49. Jamieson J, Macaden L. Using the six senses framework to enrich care for the person living with dementia. *Aust J Dement Care* 2017 ; 6 : 31-4.
50. Morhardt D, Spira M. From person-centered care to relationship centered. *Generations* 2013 ; 37 : 37-44.
51. Brown Wilson C, Swarbrick C, Pilling M, Keady J. The senses in practice : enhancing the quality of care for residents with dementia in care homes. *J Adv Nurs* 2013 ; 69 : 77-90.
52. Corvol A, Netter A, Campeon A, Somme D. Implementation of an Occupational therapy program for Alzheimer's disease patients in France : patients' and caregivers' perspectives. *J Alzheimer's Dis* 2018 ; 62 : 157-64.
53. Novais T, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. How to explore the needs of informal caregivers of individuals with cognitive

impairment in Alzheimer's disease or related diseases ? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *BMC Geriatr* 2017 ; 17 : 86.

**54.** Lavoie JP. *Familles et soutien aux parents âgés dépendants*. Paris, Montreal : L'Harmattan, 2000.

**55.** Arcand M, Brisette L. *Accompagner sans s'épuiser*. Paris : ASH, 2012.

**56.** Mike N, Al E. *Partnerships in family care : understanding the caregiving career*. Philadelphia : Open University Press, 2003.

**57.** Wawrziczny E. *Analyse des besoins et accompagnement des conjoints de personnes jeunes avec une maladie d'Alzheimer*. Thèse, Université de Lille, 2016.

# Suivi de la situation et des ressentis des proches aidants de personnes avec maladie d'Alzheimer et troubles apparentés : Le cas particulier du confinement lié au Covid 19

## Introduction

Le confinement lié à l'épidémie de Covid-19 a rendu encore plus aigu un certain nombre de problèmes auxquels les PDTA et leurs aidant.e.s étaient confronté.e.s au quotidien en les amplifiant (Savla *et al.*, 2020). Nous avons choisi de nous intéresser aux situations de ces aidant.e.s qui interviennent au domicile de leurs proches pendant cette période. C'est un travail que nous avons débuté avant le confinement mais qui avait été mis en pause faute de temps et de ressources. Les résultats présentés ici seront en lien avec les hypothèses de travail liées aux AMTA que nous avons mises en place dans le projet initial qui n'a pas bénéficié des financements nécessaires. Comme nous l'avons rapporté dans la revue de la littérature précédente, un certain nombre de d'indicateurs sont encore sous-explorés chez les ADTA. Les neuropsychologues ayant souvent une place importante dans l'accompagnement des PDTA, en particulier pendant et juste après le diagnostic, il nous a semblé naturel de proposer de nous intéresser aux proches aidants parallèlement aux personnes présentant des troubles neurocognitifs et dont ils prennent soin.

Dans l'étude ci-dessous, nous nous concentrerons sur le sentiment de compétence, qui semble être une variable d'ajustement fondamentale chez les proches aidants (Coudin and Mollard, 2011; Mitchell and Agnelli, 2015). Cependant, son influence sur le risque d'épuisement ne fait pas consensus : elle est parfois décrite comme une épée à double tranchant. En effet, les aidant.e.s ayant un haut sentiment de compétence ont tendance à refuser les aides proposées, et risquent alors un épuisement lié à la surcharge de travail (Paquet, 2012) alors que celles et ceux qui éprouvent un sentiment de compétence faible seraient plus à même de développer des troubles dépressifs ou un épuisement lié à la culpabilité (Steffen *et al.*, 2002; Carbonneau, Caron and Desrosiers, 2010).

L'un des constats de départ les plus alarmants sur la situation des AMTA en France est la réticence à profiter des aides existantes, ou leur non-utilisation (Coudin, 2005; Mollard, 2009; Ostrowski, 2013), qui peut conduire aux situations dramatiques de burn-out (Bouati *et al.*, 2016). Plusieurs hypothèses proposent des explications pour rendre compte de cette réticence, comme la culpabilité liée au fait d'avoir reçu des soins de la part d'un.e parent.e, mais de ne

pas lui rendre la pareille si c'est un.e professionnel.le qui s'en occupe (Charlesworth, Tzimoula and Newman, 2007) ou l'inadéquation entre les propositions d'aides et les besoins des AMTA. Cependant, une autre explication avancée est la peur de voir quelqu'un.e de moins compétent que soi prodiguer des soins à sa place (Ducharme *et al.*, 2011). Par conséquent, afin de mieux comprendre les barrières psychologiques à la sollicitation d'aide, il est nécessaire d'étudier le rapport entre le sentiment de compétence et la réticence à solliciter des aides. (Archbold *et al.*, 1990; Tang *et al.*, 2015; Lloyd, Patterson and Muers, 2016).

Pour explorer toutes ces dimensions, nous avons utilisé un questionnaire conçu par notre équipe (Coppalle, Platel et Groussard, en préparation ; Groussard, Coppalle, Taieb et Platel, 2020<sup>14</sup>) avec l'aide d'étudiantes de Master. Il peut être consulté dans l'annexe 2. Son objectif étant d'explorer un grand nombre de paramètres afin d'étudier les aspects principaux pertinents à prendre en compte pour révéler ou anticiper les problèmes, et maximiser l'appui sur les aspects positifs. Par ce fait, son temps de passation est long (1 heure en moyenne), donc non adapté en l'état pour la pratique clinique courante. Le rationnel guidant sa construction a été la possibilité d'étudier un spectre très large d'aspects connus pour influencer la relation d'aide et le bien-être des aidant.e.s. Ainsi, les aspects négatifs (également appelés « fardeau ») sont recueillis (Brodaty and Donkin, 2009; Salama and El-soud, 2012), mais aussi les aspects positifs (Ducharme *et al.*, 2010; Semiatin and O'Connor, 2012), les stratégies d'adaptation (Vernooij-Dassen *et al.*, 2011; Roche, MacCann and Croot, 2016), le sentiment de compétence (Brown, Nolan and Davies, 2008), ainsi que les attitudes face à la situation (Nolan *et al.*, 2004; Coppalle, Platel and Groussard, 2018). La finalité de ce questionnaire est de créer un outil court et utilisable en pratique clinique courante qui explore les dimensions les plus importantes de la condition des aidant.e.s afin de dépister les situations à risque.

---

<sup>14</sup> Poster accepté pour l'édition de Décembre 2020 du Congrès des unités de soin et de diagnostic de la Maladie d'Alzheimer (<https://www.uspalz.com/>)

## Méthodologie

Le questionnaire a été adapté dans une version informatisée en ligne grâce au logiciel *lime survey*. Sa structure comme ces conditions de passation ont été approuvés par le comité éthique et légal de l'Université de Caen Normandie (questionnaire en ligne déclaré à l'INDS sous le numéro MR1511090420 et porté au registre de l'université de Caen Normandie sous le numéro U24-20200409-01R1) en respect de la loi RGPD. Il permettait une anonymisation des réponses mais aussi une possibilité de contacter notre équipe en cas de besoin d'accompagnement, de questions ou de souhait de retrait de l'étude. Sa passation a été proposée par la consultation mémoire du CHU de Caen Normandie, par l'intermédiaire des associations France Alzheimer Calvados, Manche, et Seine Maritime partenaires de ce projet, ainsi que par des psychologues intervenant en EHPAD. Il pouvait être complété soit par les AMTA à leur domicile, soit avec l'aide de psychologues, en fonction de la situation la plus confortable pour les participant.e.s.

## Participant.e.s

Nous avons à notre disposition 42 questionnaires dont 28 complets. La table 1 illustre les caractéristiques démographiques de l'ensemble des dyades, et la figure 1 leurs caractéristiques socio-professionnelles et le lien de parenté entre les proches aidants et les patient.e.s.

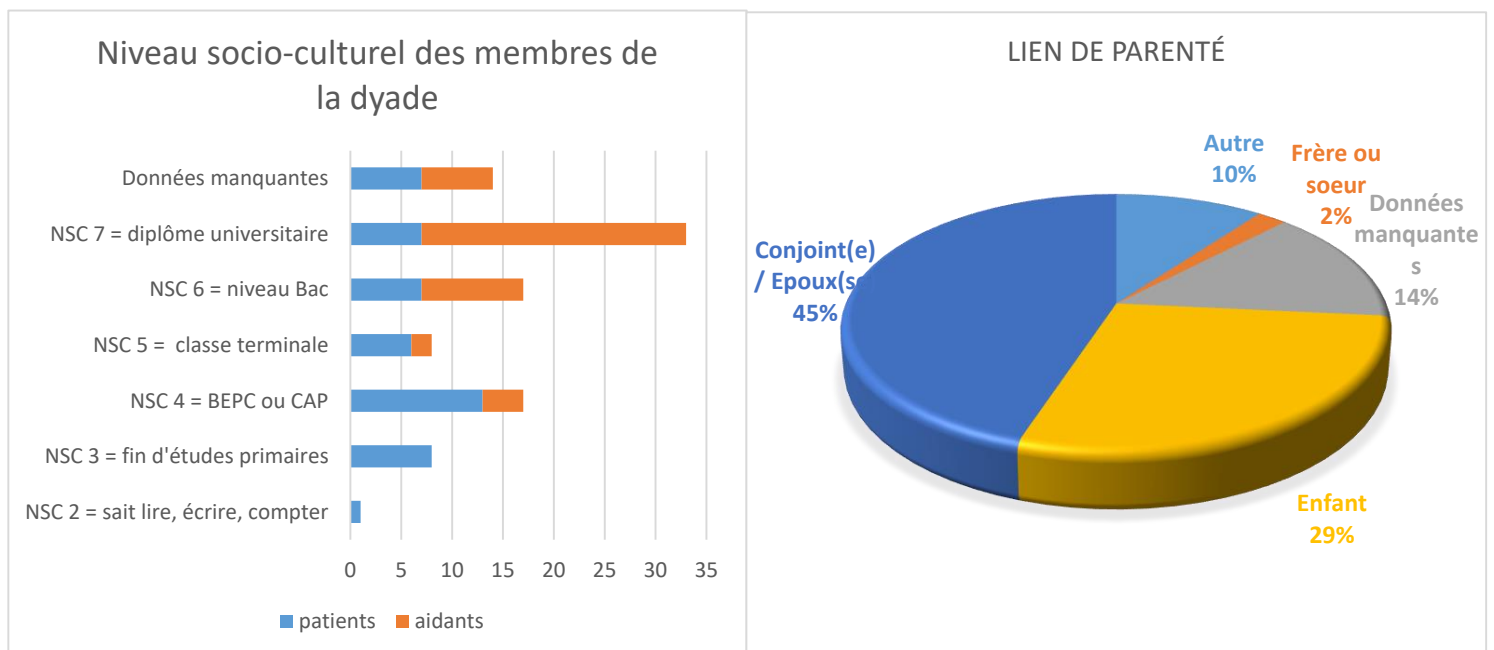


Figure 1 : Répartition sociale et liens de parenté des répondants au questionnaire

Table 1: caractéristiques démographiques des répondants au questionnaire

Genre (H/F)	Age moyen (sd)	Genre des proches (H/F)	Age moyen des proches (sd)
12/30	64,31 (10,77)	20/22	79,29 (7,99)

L'âge moyen des proches aidants est de 64, 31 ans, et celui des patient.e.s est de 15 ans plus élevé (79,29 ans). La grande majorité des sujets sont des époux ou épouses (45%), suivi par les enfants (29%). Les frères et sœurs sont très peu représentés (2%), et 10% des sujets ont un autre lien (ami.e, voisin.e, etc.). Le niveau socio-culturel des AMTA est en grande majorité baccalauréat (21%) ou plus (53%), alors que celui des PDTA est assez homogène entre la fin d'études primaires et le diplôme universitaire, avec une légère surreprésentation du BEPC/CAP (27%).

## Matériel

Le sentiment de compétence a été récolté grâce à l'une échelle adaptée d'Archbold *et al.* (1990) qui évalue le niveau de compétence ressenti de façon prospective ([Annexe §](#)). La seule modification que nous avons apportée est une traduction, et la modification du temps des questions, qui était initialement au futur. Cette échelle consiste en 7 questions portant sur le sentiment des AMTA d'être apte pour sept grandes catégories de compétences essentielles à la bonne relation au sein de la dyade, ainsi qu'à la préservation de la santé psychique et physique des proches aidants. Ces derniers peuvent évaluer leur sentiment de compétence pour chacune des 7 questions sur une échelle de Likert en 5 points allant de « pas du tout compétent » à « très compétent ».

La référence importante sur laquelle nous nous sommes appuyé pour construire notre questionnaire est le *Senses Framework* (Nolan *et al.*, 2004, voir Coppalle *et al.*, 2018), et en particulier 3 questionnaires : CADI, CASI, CAMI (McKee *et al.*, 2009). Ces questionnaires, traduits et validés par Coudin et Mollard (2011) explorent respectivement les difficultés, les satisfactions et les stratégies mises en place dans la relation d'aide (voir Coppalle, Platel and Groussard, 2018 et Annexe 2).

Quatre questions ont été formatées afin d'avoir une version d'avant le confinement et une version pendant le confinement pour pouvoir étudier l'impact du confinement sur les aidant.e.s. Ces questions portent sur la situation des répondant.e.s, leur relation avec les patient.e.s, leur impression d'être globalement soutenu.e.s et leur impression de pouvoir obtenir

de l'aide si besoin (Annexe 2). Nous avons utilisé le test de Wilcoxon pour comparer les scores avant/pendant, la condition de sphéricité pour analyser les données avec des tests paramétriques étant violée (test de Mauchly,  $p < .05$ ).

## Résultats

### Sentiment de compétence

A travers les réponses au questionnaire du Sentiment de compétence, il est possible de relever de façon qualitative que la gestion du stress semble être la compétence pour laquelle les aidant.e.s se sentent moins aptes (37.9% pas compétent du tout ou peu compétent). Deux autres compétences semblent également manquer à une importante partie des sujets selon leur propre évaluation : répondre aux besoins émotionnels de leur proche, et rendre les activités d'aide plaisante (27.6% et 29.6% pas compétent du tout ou peu compétent).

En revanche, les participant.e.s semblent avoir davantage confiance dans le fait de pouvoir trouver les informations dont ils.elles ont besoin (60.7% très compétent ou assez compétent), mettre en place les services dont ils.elles ont besoin (55.2% très compétent ou assez compétent) et gérer les urgences (59.3% très compétent ou assez compétent).

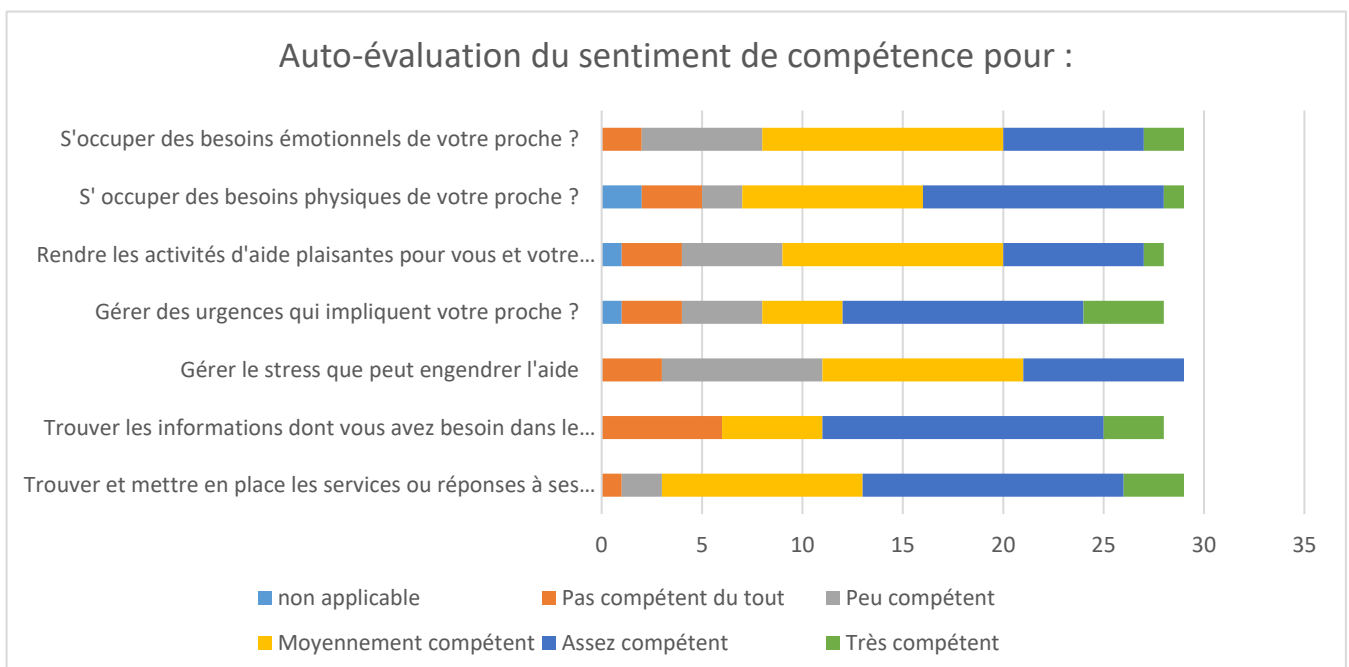


Figure 3 : Représentation des résultats obtenus à l'échelle du Sentiment de compétence

### **Lien entre sentiment de compétence et réticence**

Malgré le fait que plus de la moitié de nos répondant.e.s ait exprimé de la réticence à faire appel à de l'aide extérieure (53%), le test de Mann-Whitney n'a pas permis de montrer de différences significatives entre les huit dimensions du niveau de compétence en fonction de la réticence.

### **Lien entre Sentiment de compétence et difficultés, satisfaction et stratégies mises en place dans la relation de soin**

Nous rapporterons ici à titre indicatif les corrélations ordinales significatives entre le sentiment de compétence global et les questionnaires CADI, CASI et CAMI.

Tout d'abord, il existe une corrélation négative entre le Sentiment de compétence général et le score global au CADI (difficultés) ( $r=-0.457$ ,  $p=.022$ ), positive avec le score au CASI (satisfactions) ( $r=-0.432$ ,  $p=.035$ ) mais pas de corrélation avec le CAMI (stratégies) ( $r=0.195$ ,  $p=.372$ ).

Pour ce qui est des difficultés des ADTA investiguées par le CADI, il existe une corrélation négative entre le sentiment de compétence général et le fait de se sentir impuissant.e ( $r=0.525$ ,  $p=.007$ ), la fatigue physique ( $r=-0.531$ ,  $p=.009$ ), la souffrance émotionnelle ( $r=-0.637$ ,  $p=.002$ ), et l'anxiété ( $r=-0.686$ ,  $p<0.001$ ) ressenties par le proche aidant. Au niveau des satisfactions (CASI), il existe une corrélation positive entre le sentiment de compétence général et la satisfaction de surmonter les problèmes ( $r=0.414$ ,  $p=.049$ ), le fait de sentir que l'aide a permis de grandir et de s'épanouir ( $r=0.509$ ,  $p=.044$ ), le fait de se sentir apprécié.e pour le travail de soin par ses proches ( $r=0.479$ ,  $p=.033$ ), l'impression de pouvoir surmonter des difficultés ( $r=0.552$ ,  $p=.018$ ), savoir qu'on a donné le meilleur de soi-même ( $r=0.532$ ,  $p=.034$ ) et le fait de trouver que l'aide permette d'exprimer son amour ( $r=0.445$ ,  $p=.043$ ). Enfin, en termes de stratégies (CAMI), il n'existe qu'une corrélation positive entre le sentiment de compétence général et le fait d'accepter la situation comme elle est ( $r=0.443$ ,  $p=0.033$ ). Nous pouvons noter que le test de Mann Whitney rapporte une différence significative entre l'utilisation de cette dernière stratégie en fonction de la réticence à solliciter des aides extérieures ( $W=36,5$ ,  $p=0.047$ ).

### **Modifications liées au confinement**

Nous présenterons ici les résultats des questionnaires Avant/Après confinement. Les réponses des aidant.e.s (Figure 1) montrent globalement une aggravation significative des difficultés ressenties ( $W=34, p=0.027$ ) et une détérioration de la qualité des relations ( $W=85, p=.004$ ) avec leurs proches malades pendant la période du confinement (Figure 1). Par ailleurs, la situation de confinement a accentué le sentiment de ne pas être soutenu dans leur rôle d'aidant ( $W=93, p=.008$ ) et de ne pas pouvoir obtenir de l'aide facilement en cas de difficultés ( $W=15, p=.016$ ).

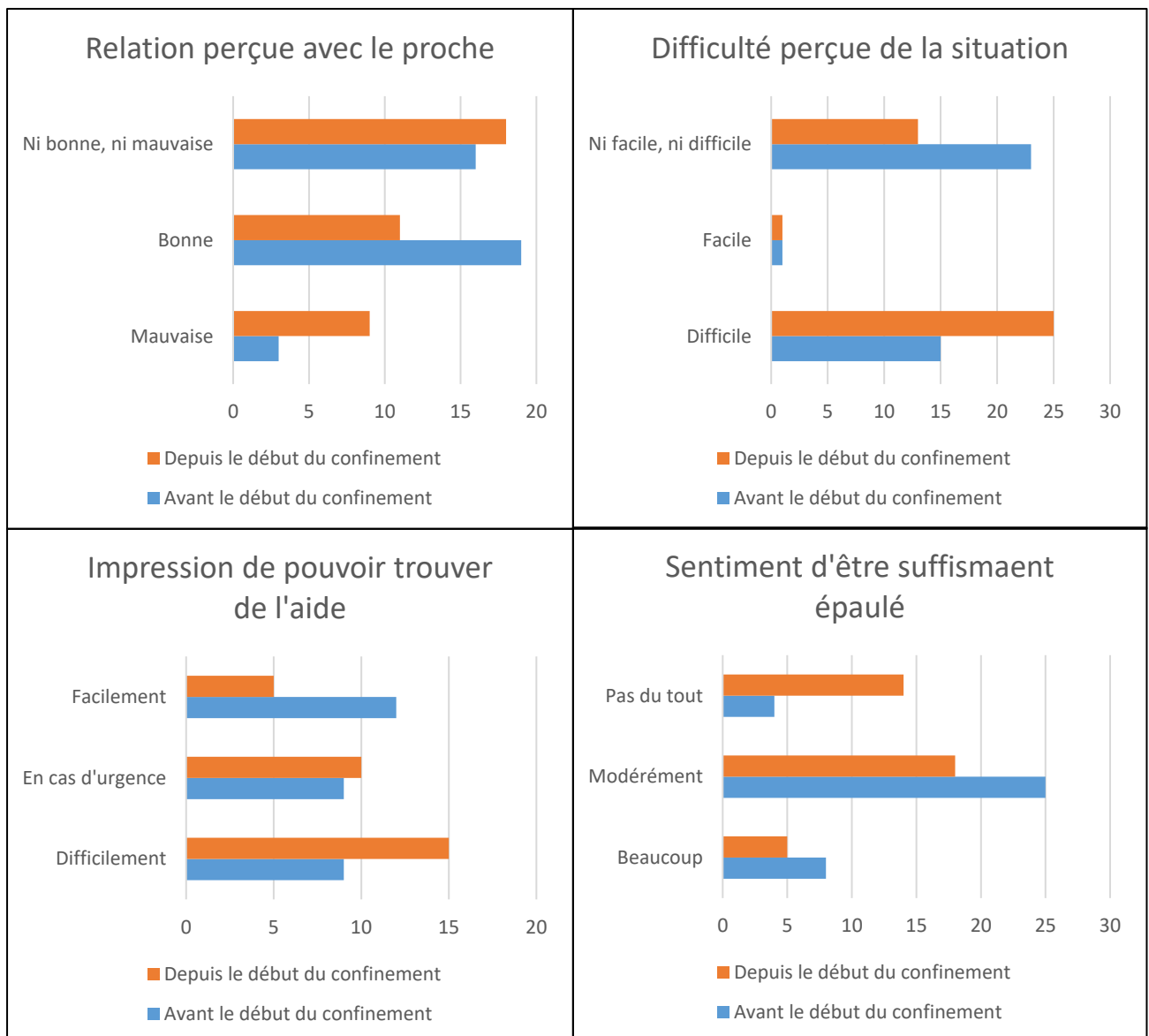


Figure 4 : Modifications ressenties de la situation entre les proches aidants et les patient.e.s suite au confinement lié au Covid-19

## **Discussion**

Cette étude étant en partie descriptive, nous en discuterons les résultats avec précaution, conscients de ses limites. Nous pouvons néanmoins tirer plusieurs enseignements de ce travail de recherche.

### **Réticence**

Tout d'abord, nous n'avons pas pu montrer de lien entre chacun des huit aspects du sentiment de compétence et la réticence à solliciter de l'aide. Cela va à l'encontre de certaines données de la littérature proposant qu'un sentiment de compétence élevé puisse rendre les proches aidants réfractaires à l'idée de faire intervenir d'autres personnes (Paquet, 2012), notamment par peur que les soins prodigués soient de moins bonne qualité que les leurs. Cependant, il existe une stratégie qui est davantage utilisée chez les personnes ayant des réticences à solliciter de l'aide, qui est d'accepter la situation comme elle est. Cela pourrait être traduit par une forme de « lâcher prise », possible surtout quand les ADTA ont une confiance suffisante pour ne pas imputer les problèmes à leur manque de compétence (Coudin, 2004; Ostrowski, 2013) . En effet, cette dernière stratégie était la seule en lien avec un sentiment de compétence élevé.

### **Sentiment de compétence**

Pour ce qui est des différentes dimensions du sentiment de compétence, la gestion du stress semble être celle qui pose le plus de problèmes aux aidant.e.s. Cela confirme les résultats de la littérature, nombreux, allant dans ce sens (Martin *et al.*, 2009; Losada *et al.*, 2010; Coppalle, Platel and Groussard, 2018). Le fait de rendre une activité de soin plaisante semble également poser problème à une importante partie des sujets. Peu de travaux ont été réalisés exclusivement sur ce sujet, mais nous pouvons cependant trouver dans la littérature des rapports d'interventions destinées à rendre plus plaisants les soins pour les PDTA (Somboontanont *et al.*, 2004). Une hypothèse est que les ADTA peuvent ponctuellement recourir à la contention lors de soins difficiles à accepter pour leur proche, ce qui peut rendre la situation douloureuse pour leur proche, et donc amoindrir leur sentiment de compétence du fait de ne pouvoir prodiguer des soins agréables (Malaquin-Pavan, 2011).

Il est cependant rassurant de voir que les aidant.e.s ont confiance en leur compétence à trouver des informations, des services, et à pouvoir bien gérer les urgences. Le manque de possibilité de s'informer ou de connaissance des services est pourtant un élément souvent

rapporté dans la littérature (Werner *et al.*, 2017). Le fait que les répondant.e.s à notre questionnaire soient issu.e.s en partie d'associations de malades a pu influencer les réponses à ce propos, les personnes faisant partie de France Alzheimer étant en général mieux informées sur les services et la maladie en raison de leur participation à des formations « Alzheimer » ou à des « Cafés des Aidants ».

### **Difficultés**

Nous avons pu mettre à jour un lien entre un sentiment de compétence bas et la plupart des difficultés classiquement rapportée par les aidant.e.s, c'est-à-dire le sentiment d'impuissance (Farran *et al.*, 1999; Pierron-Robinet *et al.*, 2018), la fatigue physique (Ybema *et al.*, 2002; De Peretti and Villars, 2015), la souffrance émotionnelle (Chiang *et al.*, 2015; Kazhungil *et al.*, 2016), et l'anxiété (Kerhervé, Gay and Vrignaud, 2008; Amieva *et al.*, 2012). Si ces difficultés sont bien connues, elles sont cependant rarement mises en lien avec le sentiment de compétence, ce qui est un résultat qui nous renforce dans l'idée de le prendre en compte plus systématiquement dans le cadre de l'aide aux aidant.e.s. En effet, si le sentiment de compétence est en lien avec les difficultés, proposer des prises en charge pour l'augmenter (comme des formations ou des groupes de paroles) pourrait aussi constituer un levier pour diminuer certaines difficultés perçues (Lou *et al.*, 2015; Stillmunkés *et al.*, 2015).

### **Satisfactions liées au rôle d'ADTA**

Les quelques corrélations positives que nous avons obtenues avec le sentiment de compétence général et les satisfactions semblent dégager deux tendances : l'une est la gratification d'un sentiment du travail bien fait : le fait de se sentir apprécié.e pour le travail de soin par ses proches, le fait de trouver que l'aide permette d'exprimer son amour, le fait de savoir que l'on a donné le meilleur de soi-même (Crellin *et al.*, 2014; Abdollahpour *et al.*, 2017), et l'autre pourrait concerner une gratification liée au développement de ses compétences et la satisfaction de surmonter les problèmes : le fait de sentir que l'aide a permis de grandir et de s'épanouir, l'impression de pouvoir surmonter des difficultés (Leipold, Schacke and Zank, 2008). Ces deux dimensions, en tant qu'indicateurs, pourraient être utilisées comme approche dans l'aide aux aidant.e.s, à nouveau avec la proposition de formations spécifiques pour aider à prendre soin, ou l'échange avec d'autres ADTA lors de groupes de paroles. Si nous n'avons pas été en mesure de trouver de résultats dans la littérature sur l'effet de ces accompagnements sur le sentiment de compétence, cela pourrait être en lien avec les lacunes de l'étude du sentiment de compétence chez les ADTA de façon générale.

## **Modifications de la perception de la situation pendant le confinement lié au Covid-19**

Enfin, le confinement lié au Covid-19 a clairement eu des effets négatifs sur toutes les dimensions que nous avons mesurées, à savoir la qualité perçue de la relation, la difficulté de la situation des ADTA, le sentiment d'être épaulé.e et le sentiment de pouvoir demander de l'aide en cas de besoin. Peu de travaux ont déjà fait l'objet de publications en raison de la proximité temporelle de cet événement, mais les quelques publications récemment parues vont également dans ce sens (Savla *et al.*, 2020). Cela peut nous interroger sur les situations d'isolement des aidant.e.s qui sont encore nombreuses et pas toujours détectées (Hagan *et al.*, 2014; Innes, Page and Cutler, 2016). En effet, si le confinement a révélé l'amplification de l'isolement des ADTA et des PDTA, de nombreuses situations étaient déjà critiques avant qu'il soit mis en place, et celles et ceux qui le vivent n'ont pas forcément eu la possibilité de répondre à ce questionnaire du fait de leur isolement précisément. Ici, la participation à des activités en dyades comme nous le proposons originellement serait particulièrement pertinente pour diminuer ce sentiment (Clements-Cortés, 2015; Prick *et al.*, 2016)

### **Conclusion**

En définitive, nous mettons en lumière le fait que le sentiment de compétence apparaît comme une dimension importante à interroger chez les ADTA. Il semble lié à certaines difficultés qui peuvent ne pas être relevées dans le contexte d'une consultation mémoire. Cependant, il est aussi lié à des satisfactions qui peuvent se révéler être des leviers pour rendre la relation d'aide plus aisée (Kim, Schulz and Carver, 2007; Stansfeld *et al.*, 2017). En revanche, notre étude n'a pas permis de montrer un lien entre le sentiment de compétence et la réticence à solliciter de l'aide, malgré l'importante proportion de nos répondant.e.s qui la ressentait.

Notre projet initial, (voir première partie de l'annexe) de proposer des activités en dyade patient.e/aidant.e, semble donc adapté à la situation des personnes, en cela qu'il pourrait permettre de briser l'isolement, de renforcer certains aspects du sentiment de compétence et d'améliorer la relation au sein de la dyade. De plus, les échanges favorisés par la participation d'activités avec d'autres ADTA pourraient permettre une formation et une entraide collaborative afin de mieux pallier aux difficultés. Nous proposons de poursuivre les recherches sur les multiples dimensions de la condition des proches aidants et de leur relation avec la personne dont ils prennent soin, ceci pour tenter de mieux en appréhender la complexité afin d'être en mesure de leur apporter une aide pertinente et ciblée.

Cette première étape d'étude des applications du questionnaire que nous avons conçu nous conforte dans l'idée que cet est outil adapté au domaine de la recherche sur les ADTA, en permettant de révéler des aspects de la situation des aidant.e.s qui peuvent être problématiques ou au contraire intéressants à exploiter dans la relation d'aide. Ces résultats préliminaires nous encouragent également à poursuivre cette étude afin d'aboutir à un outil utilisable en clinique qui compilerait les items les plus pertinents pour les psychologues, médecins de ville ou hospitaliers et autres personnes qui interviennent auprès des ADTA. Enfin, nous espérons que cet outil, en nous permettant d'identifier les dimensions importantes pour le bien-être psychique des proches aidants, pourra contribuer à une amélioration des accompagnements proposés à ces derniers.

Annexe 2 : Article co-écrit dans le cadre d'une série de conférence pendant le 20<sup>ème</sup> anniversaire de la Société de neuropsychologie de Langue Française (2018)

# Apports respectifs de la clinique et de la recherche à la neuropsychologie

## *Respective contributions of clinical practice and research to the field of neuropsychology*

Roxane Villeneuve<sup>1</sup>, Renaud Coppalle<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, 33000 Bordeaux, France  
Isped, 146, rue Léo Saignat, Bureau 44, 33076 Bordeaux cedex, France  
<roxane.villeneuve@u-bordeaux.fr>

<sup>2</sup> Normandie Université, UniCaen, PSL Research University, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la mémoire humaine, 14000 Caen, France  
PFRS, 2, rue de Rochambelles 14000 Caen, France

Pour citer cet article : Villeneuve R, Coppalle R. Apports respectifs de la clinique et de la recherche à la neuropsychologie. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (1) : 15-20  
doi:10.1684/nrp.2018.0448

### Résumé

Dans le cadre des 40 ans de la SNLF, Jean-Luc Nespoulous et Francis Eustache proposent une réflexion croisée sur les apports significatifs de la clinique et de la recherche au domaine toujours en expansion de la neuropsychologie. Si le premier, neuropsycholinguiste, insiste particulièrement sur l'apport des modèles théoriques et sur les liens étroits entre neuropsychologie et linguistique, le second, neuropsychologue, s'appuie sur des exemples cliniques dans le domaine de la mémoire pour expliciter l'apport précieux de l'intérêt pour les patients à la compréhension des mécanismes neuropsychologiques. Tous deux cependant se rejoignent sur l'importance de la complémentarité entre recherche et clinique et sur la nécessité d'une caractérisation toujours plus fine des phénomènes, possible uniquement dans un cadre interdisciplinaire, afin de poursuivre le chemin vers une meilleure connaissance de la pensée et des comportements humains.

**Mots clés :** SNLF • linguistique • neuropsychologie • recherche • clinique

### Abstract

*In the context of the 40th anniversary conference of the French-speaking society for neuropsychology (SNLF), two former presidents of the society offer a crossed reflection on the respective contribution of research and clinical practice to the ever-growing field of neuropsychology. The neuropsycholinguist Jean-Luc Nespoulous focuses on the importance of theoretical frameworks and models to improve the understanding of his field of research, and on the close links between linguistics and neuropsychology. He pleads for a perpetual reassessment of methods and the underlying models, with a focus on more ecological assessments, through bilinguals' studies, situated cognition and ecological testing. The neuropsychologist Francis Eustache unravels the precious contribution of case studies to the understanding of neuropsychological phenomena, especially memory impairment. He advocates for a co-construction and confirmation of models through research based on both practitioners and patients' experiences. Moreover, his talk points out how clinical neuropsychology can bring up or interrogate social and research preoccupations, and vice versa, through the example of post-traumatic stress disorders (PTSD). However, both speakers agree on the importance of the complementary nature of research and clinical practice, and on the necessity to better characterize the numerous phenomena involved. According to the speakers, this would only be possible through interdisciplinary approaches, which would allow us to further our understanding of human thought processes and behaviors.*

**Key words:** SNLF • linguistics • neuropsychology • research • clinical practice

**Correspondance :**  
R. Villeneuve

### ■ Introduction

Pour ouvrir la série de débats célébrant les 40 ans d'existence de la Société de neuropsychologie de langue française (SNLF), Francis Eustache, neuropsychologue, ainsi que Jean-Luc Nespoulous, neuropsycholinguiste, tous deux anciens présidents de la SNLF, partagent leurs visions des apports respectifs de la clinique et la recherche à la neuropsychologie. Pour introduire cette question, Jean-François Démonet, neurologue et chercheur, s'interroge de prime abord sur la manière dont l'observation de l'individu a façonné la recherche.

Un long chemin a été parcouru depuis l'Antiquité et les premières intuitions cliniques sur les relations entre corps et esprit. En filigrane apparaît le désir de tout comprendre et tout interpréter sous l'angle du général, pour extraire des régularités, mais aussi leur corollaire, des singularités. Pourtant, c'est à partir de cas cliniques devenus célèbres – Phineas Gage et son syndrome frontal, Victor Leborgne et l'aphasie d'expression, HM et son syndrome amnésique – que de grands modèles anatomiques et fonctionnels ont été produits, parfois des décennies après leur description. Et ces modèles, bien que précis et argumentés, ne s'appliquent pas pour autant à chaque individu, qui dévie, selon son organisation propre, d'un grand modèle figé et applicable à tous. En témoigne la demande de Jean-François Démonet à son collègue Frank Roux, neurochirurgien : « mapper » les fonctions cognitives de chaque individu *per op* en lisant des mots irréguliers et réguliers. Cette étude sur 14 personnes – n'ayant aucun problème de lecture – a permis de mettre en avant des données allant pour partie à l'encontre du modèle à double voie de Marshall et Newcombe [1] en montrant une double dissociation chez le même sujet dans seulement 3 cas [2]. Ici, aussi bien la clinique que la recherche ont œuvré de concert pour enrichir la connaissance de la cognition humaine. Dans cette situation, les effets qui pour le modèle étaient considérés comme équiprobables, s'avèrent rares dans la population clinique. Ainsi, l'observation à l'aide de nouveaux outils a permis d'interroger les modèles établis.

### ■ L'apport de la recherche à la neuropsychologie

#### ■ Au commencement était la clinique

Si les modèles fournissent un socle théorique pour la clinique, c'est pourtant bien, selon un processus de questionnement préalable et inverse, de l'observation clinique qu'ont émergé les cadres théoriques. Mais pour que cette observation soit efficace, des modèles sont nécessaires pour comprendre et tenter d'interpréter les fonctionnements et dysfonctionnements que l'on observe au quotidien, notamment dans le langage comme nous le rappelle Jean-Luc Nespoulous. Pour lui, au commencement, il y a toujours

la clinique, avec ses outils descriptifs adaptés, et la place prépondérante de l'observation.

Pour bien observer un phénomène, il faut multiplier les points de vue. Dans le contexte du langage, trois disciplines complémentaires s'intéressent à cette question et illustrent le besoin d'interdisciplinarité rapporté par J-F Démonet : la linguistique, la psycholinguistique et la neuropsycholinguistique. La linguistique se place au niveau descriptif et tente de rendre compte des différents niveaux d'organisation structurale du langage (phonologie, morphologie, syntaxe...), tandis que la psycholinguistique cherche à modéliser les processus cognitifs sous-tendant la gestion des différentes structures du langage, en production et en compréhension, à l'oral comme à l'écrit. Enfin, la neuropsycholinguistique s'intéresse aux composantes cérébrales mises en jeu dans l'activité langagière [3].

#### ■ De la recherche comme outil de compréhension des processus cognitifs

Jean-Luc Nespoulous illustre l'interaction entre recherche et clinique et comment chaque domaine vient enrichir l'autre et consolider finalement les connaissances en neuropsycholinguistique, à travers l'exemple de stratégies de « réparation » mises en jeu au niveau phonétique et phonologique [4], notamment de l'addition – épenthèse vocalique – et l'omission – syncope consonantique –, considérées comme des stratégies équivalentes sur le plan fonctionnel du fait que toutes deux ont pour effet de simplifier les groupes consonantiques [5]. En pratique, ce dernier est plus complexe à prononcer qu'une séquence consonne-voyelle – c'est d'ailleurs pour cela que le jeune enfant les acquiert plus tardivement [6]. Voyons cette question avec l'exemple du mot « tracteur ». Pour simplifier le groupe consonantique /tr/, on peut, soit insérer une voyelle entre deux consonnes (par exemple « teuracteur »), ce qui permet de briser le groupe consonantique pour en faire une séquence consonne-voyelle, soit supprimer une des consonnes, ce qui semble être la stratégie la plus usitée. On constate, de plus que ces deux consonnes n'ont pas un statut équivalent, le /r/ étant systématiquement supprimé, et le /t/ sauvegardé. Ainsi, les notions d'épenthèse et de syncope appliquées à la clinique permettent d'affiner la compréhension de processus linguistiques formalisés par la recherche en les mettant à l'épreuve de la réalité.

#### ■ Vers un renouvellement perpétuel des modèles

À travers l'exemple de l'aphasie, Jean-Luc Nespoulous offre une seconde illustration de l'intérêt des modèles produits par la recherche dans le champ de la neuropsycholinguistique. À l'origine, un article de Lecours et Lhermitte [7] évoque les dysfonctionnements phonétiques et phonémiques dans l'aphasie au travers d'un premier niveau descriptif, en termes d'addition, d'épenthèse, de déplacement et de segments (sons, au plan phonétique et moteur, ou phonèmes, au plan phonologique et pré-moteur, plus abstrait). De valeur explicative faible, ces termes ne permettent

pas, selon lui, une explication aboutie des phénomènes linguistiques. Avec des outils plus adaptés, on parvient à un modèle linguistique plus précis, permettant de mieux cerner le déterminisme sous-jacent des phénomènes observés. Il s'appuie notamment sur le fréquent dévoisement des consonnes sonores (b-d-g devenant p-t-k et v-z-j devenant f-s-ch). Ce dévoisement est interprétable à partir des premières théories phonologiques de Troubetzkoy : ainsi, selon la *théorie de la marque*, que reprendra plus tard Jakobson, les consonnes sourdes constitueraient une ligne de base consonantique commune à toutes les langues ; les consonnes sonores étant alors considérées comme un certain enrichissement du système phonologique. De fait, les langues qui possèdent des consonnes sourdes n'ont pas nécessairement, en même temps, des consonnes sonores alors que toutes les langues qui possèdent des consonnes sonores ont, en même temps, des consonnes sourdes. À la suite d'une lésion cérébrale, les aphasiques ont tendance à « dévoiser » les consonnes sonores, se simplifiant ainsi la tâche et revenant, en quelque sorte, au système phonologique de base évoqué ci-dessus. Il existe ainsi, au sein de tout système phonologique, des éléments plus complexes que d'autres, une constatation que le clinicien ne saurait deviner sans connaissance préalable, dans ce cas précis, de la « théorie de la marque » ! À travers cet exemple, on constate à quel point l'observation clinique et la recherche concourent ainsi à affiner la compréhension des processus neuropsycholinguistiques, présidant à la production du langage.

### ■ Vers un renouvellement perpétuel des méthodes

Le mot juste et la juste définition, alimentés par la recherche, sont ainsi au cœur des préoccupations de Jean-Luc Nespoulous. Ils sont à la fois le reflet des avancées réalisées dans un domaine, mais aussi un élément essentiel à la compréhension et à la communication entre professionnels. Les avancées en neuropsycholinguistique passent donc par une meilleure caractérisation des phénomènes linguistiques étudiés, sans quoi les résultats des études sont difficilement interprétables. Jean-Luc Nespoulous pose aussi la question de la « juste méthode ». Ainsi, si l'on compare la production de noms d'objets et de verbes d'action, il n'est pas possible de déterminer si, lorsqu'il y a dissociation, le problème est d'ordre sémantique ou d'ordre syntaxique. De même, dans la gestion des propositions relatives complexes ou encore des pronoms anaphoriques, il pourra être difficile de déterminer si les difficultés, s'il y en a, sont syntaxiques ou mnésiques. Cela n'est possible qu'en élargissant le périmètre de la recherche à des domaines transversaux, tels que la pragmatique du langage, ou à de nouvelles méthodes, telles que l'étude de la cognition située (i.e. cognition appréciée dans son contexte habituel et non grâce à un test de « laboratoire »).

Jean-Luc Nespoulous défend par conséquent l'utilisation de tests plus écologiques, réalisés dans des « conditions naturelles de production et de compréhension

du langage ». De même que l'environnement, la variabilité interindividuelle est essentielle à prendre en compte dans la clinique comme dans la recherche, ainsi que les différentes stratégies palliatives mises en place par les individus pour compenser leurs difficultés. En présence d'un dysfonctionnement ou d'un handicap, la question demeure toujours de savoir s'il s'agit d'une différence de *nature* ou de *degré*. Canquillhem [8] évoquait déjà la frontière ténue entre le *normal* et le *pathologique*, et à quel point le fait de décréter anormal un phénomène pouvait avoir de conséquences sur celui-ci et orienter le regard que la société porte sur ce dernier.

D'où la relativité de la notion de handicap, qui n'apparaît pas toujours là où on le soupçonne. Jean-Luc Nespoulous parle aussi de « handicap partagé », notion qui peut s'appliquer à l'aphasie mais aussi bien au-delà de cette pathologie acquise (enfants en période de développement, apprenants de langue seconde...), ce qui remet quelque peu en cause la notion de déficit et son périmètre [9]. D'un côté, le patient présente effectivement des difficultés de communication. De l'autre, l'entourage se trouve également handicapé, car les modalités de communication antérieures ont changé, et rentrer en interaction devient alors une tâche ardue pour les deux partis.

À travers tous ces exemples, Jean-Luc Nespoulous illustre le besoin d'une démarche interdisciplinaire permettant de concilier les apports de la recherche à la neuropsychologie clinique.

## ■ L'apport de la clinique à la neuropsychologie

### ■ La contribution des malades à la naissance de champs d'étude

Si les recherches en neuropsycholinguistique ont contribué largement à la pratique clinique, l'histoire de la neuropsychologie commence pourtant par une contribution de la clinique à la compréhension des mécanismes neuropsychologiques. C'est en effet grâce à « Tan Tan », patient emblématique de Paul Broca, que le paradigme d'étude par la lésion est né, œuvrant ainsi à la genèse de la neuropsychologie [10].

À travers trois exemples démonstratifs – les syndromes amnésiques, les syndromes neurodégénératifs liés au vieillissement et le trouble de stress post-traumatique – Francis Eustache illustre toute la complexité de l'interrelation entre recherche et clinique et le rôle fondamental de la démarche clinique dans le développement de la neuropsychologie, en se fondant sur les personnes atteintes d'une maladie de la mémoire.

### ■ Quand les patients et les cliniciens co-construisent les modèles neuropsychologiques

Née « au chevet des malades », la neuropsychologie de la mémoire trouve son origine dans la clinique de Korsakoff, qui donnera son nom au célèbre syndrome [11].



**Figure 1.** Endel Tulving et Kent Cochrane (Courtoisie de Endel Tulving à Francis Eustache).

À la fin du 19<sup>e</sup> siècle, à Moscou, Sergei Korsakoff tire de l'observation de ses malades des méthodes d'analyse et des théories qui vont en retour guider sa pratique. Le patient est ici acteur, dans son infortune, du développement tant de la clinique que de la recherche. Henry Molaison, alias HM, en est un remarquable exemple. De la pratique chirurgicale à l'observation des déficits, des déficits aux hypothèses sur le fonctionnement de la mémoire, des hypothèses aux expérimentations pour revenir à l'application clinique : à travers des dizaines de publications sur ce cas s'écrit une des plus grandes enquêtes sur la mémoire jamais réalisée. À l'instar d'HM et de Scoville et Milner, Kent Cochrane, alias KC, et Endel Tulving illustrent cette fructueuse interaction entre le chercheur et le patient (*figure 1*). Pour Francis Eustache, c'est la relation entre ces deux acteurs qui serait la force motrice de l'élaboration et de l'évolution des concepts et des méthodologies. Par exemple, malgré des troubles importants de mémoire épisodique et une incapacité à se projeter dans le futur, KC comprend la notion de temps. Il *sait* ce qu'est l'avant et l'après. Cela nous informe sur le lien incontournable entre passé et futur au sein de la mémoire épisodique, sur cet aller-retour nécessaire sur l'échelle du temps qui est perdu chez certains amnésiques.

### ■ Quand la clinique et les patients permettent de confirmer les modèles neuropsychologiques

La compréhension d'un concept et son application peuvent ne pas coïncider, éclairant la complexité de la mémoire humaine. C'est à travers la clinique que l'on peut rencontrer ceux qui vont nous faire comprendre ces modèles théoriques, lesquels par leur essence même, simplifient les phénomènes étudiés. Francis Eustache évoque ainsi l'histoire d'une patiente souffrant de troubles de la mémoire sémantique (vraisemblablement de démence sémantique) à laquelle il demande d'identifier l'image

d'une abeille. Ses difficultés sont manifestes, malgré des stratégies pour essayer d'intégrer l'information (écrire le mot, faire un dessin...). Deux semaines plus tard, devant la même image, elle répond « je me souviens bien, c'est une des images que vous m'avez montrées la fois dernière... c'est ce que je ne sais plus ». Si cette phrase habite encore Francis Eustache malgré les trente années écoulées, c'est parce qu'elle illustre de manière éloquente le clivage mémoire sémantique/mémoire épisodique [12, 13].

L'application de nouveaux modèles de la mémoire dans les années 1980, issus notamment de l'observation de patients et du travail sur les cas multiples, a permis d'approfondir la question de cette dissociation entre troubles de la mémoire épisodique et troubles de la mémoire sémantique, ainsi qu'entre troubles « apparents » et troubles « authentiques » dans les maladies neurodégénératives. Cette question de la dissociation a également mené à la création d'outils toujours utilisés aujourd'hui (le RL-RI 16, notamment [14]), ce qui a bouleversé certains aspects de la clinique. Ces nouveaux outils ont bénéficié de l'avènement de la standardisation des tests, que Francis Eustache voit avec regret comme un retour à la psychométrie, en écho à la prudence de Jean-Luc Nespoulous vis-à-vis des outils non écologiques. De plus, la place du neuropsychologue clinicien, jadis incontournable dans la question du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, est aujourd'hui remise en question par l'arrivée des biomarqueurs. Si les nombres et les normes sont bien utiles dans le cadre de la recherche, la prudence est de mise dans la clinique, et l'interaction et l'échange restent essentiels, autant dans la démarche diagnostique que dans l'accompagnement : un individu ne vient pas en consultation avec ses biomarqueurs ni ses scores psychométriques, mais bien avec sa plainte, la propre perception de ses symptômes et de la façon dont ils influencent sa vie. Or, c'est précisément cette perception de sa propre condition qui a permis le développement et les avancées de la neuropsychologie comme une science clinique.

### ■ Quand la clinique éclaire un fait de société grâce à la neuropsychologie

La question sociale de l'interaction clinique-recherche qu'évoquait Jean-Luc Nespoulous à la fin de sa présentation prend tout son sens à travers une troisième pathologie de la mémoire, réellement étudiée en neuropsychologie depuis seulement 10 ans : le trouble de stress post-traumatique. Ce concept, connu depuis longtemps sous le terme de « névrose de guerre », est né après la guerre du Viêt Nam, dans la première version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Le DSM-5 [15] mentionne que la confrontation du sujet à un événement traumatique provoque un trouble de la mémoire qui combine hypermnésie et amnésie [16], ce qui en fait un syndrome singulier, et par conséquent une situation clinique pertinente pour interroger les modèles de mémoire. Ainsi, le concept même de cette maladie est né d'un environne-

ment particulier, d'un contexte social propice à la prise en compte de l'expérience des traumatisés de guerre, puis par extension, à toute personne ayant subi un traumatisme psychique majeur. La reconnaissance de ce syndrome a amené à de nouvelles découvertes sur les mécanismes mnésiques atteints, tant pour les processus d'encodage que de récupération, ainsi qu'à la création de nouveaux outils et méthodes de prise en charge.

## ■ Conclusion : un regard croisé sur la maladie : comment le patient, le clinicien, le chercheur et la société façonnent ensemble la neuropsychologie

Le patient n'est jamais seul face à sa maladie. Il est tributaire d'une société qui pourra ou non reconnaître ses symptômes comme une maladie (c'est l'aspect de la maladie que les Anglo-saxons nomment « *sickness* »), d'une perception biomédicale qui selon son orientation ou sa spécialité proposera un diagnostic (« *disease* »), et de la façon dont il vit la maladie (« *illness* ») [17].

Ce lien étroit entre la personne et l'environnement peut interroger les pathologies de la mémoire à ces trois niveaux. Là où le neuropsychologue clinicien, aidé de ses connaissances sur les mécanismes de la mémoire, s'intéresse avant tout à une mémoire individuelle, subjective – celle de son patient – le chercheur comme le clinicien doivent également s'interroger sur la notion même de mémoire individuelle : quelle est sa réalité, sa spécificité au sein d'une mémoire collective, culturelle et partagée ?

Ces mêmes questions émergent dans le domaine du langage : un accent peut être considéré comme un handicap ou au contraire un facilitateur social [18], un retard de langage peut être considéré comme un facteur discriminant (c'est le cas dans la distinction entre autisme d'Asperger et autisme de haut niveau dans le DSM-IV, qui a été balayée dans le DSM-5), un défaut d'élocution même infime peut fortement perturber la représentation qu'a un individu de

lui-même. Dès lors, la question du diagnostic ou de la rééducation ne peut se contenter de prendre en compte la sphère exclusivement sociale, médicale ou individuelle.

C'est à nouveau la question de la transdisciplinarité, et à travers elle l'interaction entre la recherche et la clinique dans la construction de la neuropsychologie qui, plus que jamais, se révèle essentielle afin de proposer un modèle de soin cohérent.

Si la clinique permet, quel que soit le domaine, de façonner des suppositions et des théories, la recherche permettra de confirmer ou non ces intuitions, leur fréquence, leurs mécanismes. En d'autres termes, la recherche apporte aux patients des cadres pour mieux comprendre et accompagner ces derniers, et les patients apportent à la recherche leur(s) réalité(s) qui toujours maintien(nen)t en mouvement les frontières de ces cadres.

Ce continuum prendrait alors, d'après Francis Eustache, la forme d'une spirale vertueuse entre clinique et recherche vers l'enrichissement de notre discipline ; celle d'un aller-retour, nécessaire, entre le vécu subjectif et les données objectives d'une part, et la conceptualisation de son fonctionnement, de sa maladie d'autre part, comme nous avons pu le voir à travers les deux interventions. Mais si cette spirale est vertueuse, elle n'en est pas moins irrégulière, car mouvante au gré du dialogue parfois différé entre clinique et recherche. En effet, en neuropsychologie, la clinique a souvent développé des méthodes avant qu'elles ne soient objectivées par les études [19], et la volonté croissante, justifiée, d'avoir recours à une clinique basée sur les preuves rend néanmoins souvent difficile la possibilité d'avoir une preuve qui répond aux critères *gold standard*. De même, les outils et connaissances de la recherche peuvent parfois mettre longtemps à être intégrés à la pratique clinique, malgré un niveau de preuve important. C'est donc grâce au travail de concert de la recherche et de la clinique que s'améliorent constamment l'accompagnement et la compréhension des patients.

### Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article. ■

### Références

1. Marshall JC, Newcombe F. Patterns of paralexia: a psycholinguistic approach. *J Psycholinguist Res* 1973 ; 2 : 175-99.
2. Roux FE, Durand JB, Jucla M, et al. Segregation of lexical and sub-lexical reading processes in the left perisylvian cortex. *PLoS One* 2012 ; 7 : e50665.
3. Nespoulous J-L. Sémantique et aphasie. Approche neuropsycholinguistique des processus cognitifs/linguistiques de haut niveau. *Langages* 2016 ; 201 : 111-27.
4. Paradis C, El Fenne F. L'alternance C/Ø des verbes français : une analyse par contraintes et stratégies de réparation. *Rev Quebec Linguist* 1992 ; 21 : 107.
5. Nespoulous J-L, Moreau N. *Repair strategies and consonantal cluster production in Broca's aphasia*. Dordrecht : Springer, 1997, p. 71-80.
6. de Boysson-Bardies B. Comment la parole vient aux enfants. *Cah MURS* 1998 ; 35 : 1-18.
7. Lecours AR, Lhermitte F. Phonemic paraphasias: linguistic structures and tentative hypotheses. *Cortex* 1969 ; 5 : 193-228.
8. Canguilhem G. *Le Normal et le pathologique*. Paris : Presses Universitaires de France, 1966.
9. Nespoulous JL. « L'aphasie : Du déficit à la mise en place de stratégies palliatives ». In : Mazaux JM, de Boissezon X, Pradat-Dielh P, Brun V. *Communiquer malgré l'aphasie*. Paris : Sauramps Medical, 2014. p. 11-9.
10. Caramazza A, Coltheart M. Cognitive Neuropsychology twenty years on. *Cogn Neuropsychol* 2006 ; 23 : 3-12.

11. Witkowski T, Pitel AL, Beaunieux H, *et al.* Sergueï Sergueïevitch Korsakoff (1854-1900) : le savant, le penseur, le psychiatre, l'humaniste. *Rev Neurol (Paris)* 2008 ; 164 : 291-8.
12. Eustache F, Desgranges B. *Les chemins de la mémoire*. Paris : Le Pommier, 2012.
13. Eustache F, Desgranges B. MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol Rev* 2008 ; 18 : 53-69.
14. Grober E, Buschke H, Crystal H, *et al.* Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988 ; 38 : 900-3.
15. American Psychiatric Association. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. *Am Psychiatr Assoc Washington* 2013 : 19.
16. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, *et al.* Considering PTSD for DSM-5. *Depress Anxiety* 2011 ; 28 : 750-69.
17. De Almeida-Filho N. Modèles de la santé et de la maladie : remarques préliminaires pour une théorie générale de la santé. *Ruptures. Rev Transdiscipl Sante* 2006 ; 11 : 122-46.
18. Fries S, Deprez C. L'accent étranger : identification et traitement social en France et aux États-Unis. *Cah Français Contemp* 2003 ; 8 : 89-105.
19. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003 ; 327 : 1459-61.

Annexe 3 : Abstract publié issu de communication orale à la *Cognitive neuroscience of memory conference*, Liège, Belgique, 2019

objects (in the unimodal task) or of an object-picture and an environmental sound (in the crossmodal task). At test, they performed a cued-recall task and further indicated the vividness of their memory. The subjectivity account was supported during both encoding and retrieval: BOLD activation in the AnG was greatest for vividly remembered associates. In contrast, the multimodal account was only supported during encoding: greater activation for subsequent recall of crossmodal than unimodal pairs. These results resolve some of the puzzles in the literature and indicate that the AnG can play different roles during encoding and retrieval. Furthermore, they suggest that the AnG plays substantial role in memory retrieval, and that in the context of the Integrative Memory model (Bastin et al., 2019) it might link together the core representation systems and the attribution system (Tibon, in press).

## References

- Bastin C, Besson G, Simon J, Delhaye E, Geurten M, Willems S, Salmon E. An Integrative Memory model of recollection and familiarity to understand memory deficits. *Behavioral and Brain Sciences* 2019;1–66.
- Ben-Zvi S, Soroker N, Levy DA. Parietal lesion effects on cued recall following pair associate learning. *Neuropsychologia* 2015;73:176–94.
- Kuhl BA, Chun MM. Successful remembering elicits event-specific activity patterns in lateral parietal cortex. *Journal of Neuroscience* 2014;34(23):8051–60.
- Shimamura AP. Episodic retrieval and the cortical binding of relational activity. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2011;11(3):277–91.
- Simons JS, Peers PV, Mazuz YS, Berryhill ME, Olson IR. Dissociation between memory accuracy and memory confidence following bilateral parietal lesions. *Cerebral Cortex* 2009;20(2):479–85.
- Tibon, R. (2019). The ventral lateral parietal cortex in episodic memory: From content to attribution. *Behavioral and Brain Sciences*. (in press).
- Tibon R, Ben-Zvi S, Levy DA. Associative recognition processes are modulated by modality relations. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2014;26(8):1785–96.
- Tibon R, Fuhrmann D, Levy DA, Simons JS, Henson RN. Multimodal integration and vividness in the angular gyrus during episodic encoding and retrieval. *Journal of Neuroscience* 2019;39(22):4365–74.
- Tibon R, Levy DA. The time course of episodic associative retrieval: Electrophysiological correlates of cued recall of unimodal and crossmodal pair-associate learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2014;14(1):220–35.
- Yazar Y, Bergström ZM, Simons JS. Reduced multimodal integration of memory features following continuous theta burst stimulation of angular gyrus. *Brain Stimulation* 2017;10(3):624–9.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.005

## Brain and Cognition 137 (2019) 103637

### Reflections on the status of the episodic-semantic distinction Louis Renoult

*School of Psychology, University of East Anglia, Norwich, Norfolk, UK*

Despite frequently being classed together under the rubric of 'declarative' memory, research in episodic and semantic memory has proceeded largely independently over the past couple of decades, and only relatively recently has there been a resurgence of interest in how the two types of memory interact. After a brief historical introduction, I will review recent research on episodic and semantic memory, highlighting similarities between the two systems. Neuroimaging evidence indicates that the episodic and semantic networks share essentially the same parahippocampal, middle temporal, ventral parietal and midline frontal and posterior regions. Exceptions to this overlap are the hippocampus, which is less commonly found to be activated in the retrieval of conceptual information, and the anterior temporal cortex, that is associated with conceptual processing in studies using sequence-optimized fMRI, but whose role in episodic retrieval has yet to be established. The neuroimaging evidence, and in particular the overlap between the semantic and episodic recollection networks, strongly suggests that successful recollection necessitates the reinstatement not only of sensory-perceptual contextual information

characteristic of the original experience, but also the semantic representations and conceptual processing that occurred during that experience. Taken together, these data are compatible with the idea that the neural correlates episodic and semantic memory demonstrate considerable overlap and that the two types of memory are inextricably intertwined, yet maintain a degree of distinctiveness.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.006

## Brain and Cognition 137 (2019) 103638

### Oral presentations

#### Signed reward prediction errors in the ventral striatum drive episodic memory

**Cristian Buc Calderon<sup>1</sup>, Esther De Loof<sup>\*,1</sup>, Kate Ergo, Anna Snoeck, Carsten Nico Boehler, Tom Verguts**

*Department of Experimental Psychology, Ghent University, Belgium*

\* Corresponding author.

The role of reward (anticipation) and reward prediction errors (RPE) has been firmly established in procedural learning. In recent years, these concepts were shown to be relevant for declarative learning too. For example, in our novel variable-choice paradigm (De Loof et al., 2018), large, positive RPEs evoked during declarative learning, consistently led to improved subsequent recognition performance. In the current study, using fMRI, we investigated the interplay between reward- and task-relevant processing areas to clarify the neural mechanism underlying this declarative RPE effect. Participants memorized the pairing of a celebrity face with a foreign language word; each pair was coupled with a specific RPE. Pairs associated with a large, positive RPE evoked a larger response in the ventral striatum (VS). RPE also enhanced functional connectivity between task-relevant processing areas (i.e., face-selective area) and reward-relevant areas (VS and ventral tegmental area) as well as hippocampus. Pairs that were subsequently successfully recognized, had a stronger RPE signature in VS during learning. Finally, at individual-differences level, participants with a stronger RPE signature in VS, showed a larger memory enhancement. Our results confirm key predictions on the impact of reward-based learning mechanisms for declarative memory.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.007

## Brain and Cognition 137 (2019) 103639

#### Recognition-based memory through familiarity assessment in severe Alzheimer's disease

**Renaud Coppalle<sup>\*</sup>, Caroline Mauger, Marion Hommet, Shailandra Segobin, Odile Letortu, Vincent De la Sayette, Anne Quillard, Francis Eustache, Béatrice Desgranges, Hervé Platel, Mathilde Groussard**

*Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, CHU de Caen, Cyceron, Caen, France*

\* Corresponding author.

<sup>1</sup> Authors contributed equally to this work.

Score	Behavioral response	Example of verbal answer
1	Neither recognition nor interest	Never heard it before in my life...
2	No recognition, signs of interest	I don't know this one, but it's pretty... Did you paint it?
3	Emergence of the SoF, Uncertainty	I feel like I have heard that before, but I am not quite sure... Yes, perhaps it rings a bell!
4	SoF, "yes", no context or wrong context	Oh, yes, sure, I like this one but where did that come from? <i>*Humming*</i> Maybe my parents used to listen to it, or maybe I heard it with my friend Elisa at the village dance?
5	SoF with imprecise context	Yeah, sure, I've seen it not that long ago... It was with you wasn't it?
6	Precise episodic memory	Yes, we listened to it together, last week, along with some other tunes and paintings. Then you asked me the same question.

Fig. 1

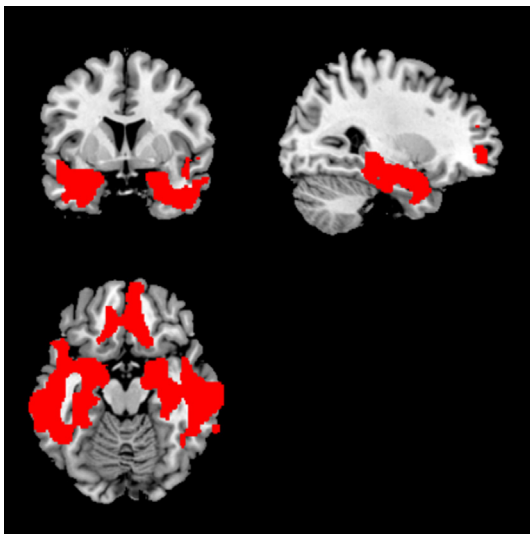


Fig. 2

new learning, notably with music. The INCAS project aims to better understand preserved encoding capacities in PWDs, using behavioral and neuroimaging data (anatomical and functional MRI). We presented 16 unknown targets items (eight musical items and eight painting illustrations) to 28 PWDs (mean MMSE = 14.53) and 23 matched controls (HC; mean MMSE = 28.8), until they showed familiarity for 75% of these targets in a maximum of eight training periods. These targets were then presented in a final test period, mixed with both old famous and unknown items while inside an MRI scanner. Using a scale designed for PWDs, the Sense of familiarity scale (taking into account verbal and behavioral cues, Fig. 1), helped determine the level of recognition for each item.

The following results show the behavioral part of the INCAS project. Although it took longer, encoding for both paintings and music was still possible in PWDs despite the presence of severe anterograde episodic amnesia caused by extensive lesions to the medial temporal lobe (MTL) (Fig. 2). In the final test period, both PWDs and HC showed a clear superiority of recognition for targets compared to new items both for music ( $p < 0.001$ ) and paintings ( $p < 0.001$ ), with no intergroup difference.

Results also showed that PWADs at a moderate to severe stage are still able to rely on recognition-based memory, which had not been previously shown in a group study. These observations are

Recognition-based memory is considered to be entirely impaired in people with Alzheimer's disease at an advanced stage of the disease (PWDs). However, a few case studies have reported

discussed with actual models regarding the role of the MTL in memory processing.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.008

### Brain and Cognition 137 (2019) 103640

#### Masked conceptual priming of recognition memory: Conceptual fluency attribution or study-test semantic context match?

Carmen F. Ionita<sup>a,\*</sup>, Deborah Talmi<sup>b</sup>, Jason R. Taylor<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Neuroscience and Experimental Psychology, University of Manchester, UK

<sup>b</sup>Department of Psychology, University of Cambridge, UK

\* Corresponding author.

Familiarity and recollection judgements can be influenced through masked priming during the test phase of a recognition memory paradigm. Repetition priming increases familiarity hits and false alarms (Li, Taylor, Wang, Gao, & Guo, 2017; Rajaram, 1993; Taylor & Henson, 2012; Taylor, Buratto, & Henson, 2013), whereas conceptual priming increases correct recollection only (Li et al., 2017; Taylor & Henson, 2012; Taylor et al., 2013).

We investigated the mechanism of conceptual priming effects on recognition memory in two experiments. We used homonyms (i.e., words with two different meanings) as critical stimuli and we biased the meaning participants encoded by pairing the target cues with another word in the study phase (e.g., *tree* – BARK). In the test phase (R/K paradigm), the target words were preceded by three types of primes: related to the encoded meaning (*trunk* – BARK), related to the alternative meaning (*howl* – BARK), or unrelated (*slender* – BARK). If priming increases (*conceptual*) *item fluency* then we would expect both related primes to increase familiarity/recollection compared to unrelated primes. If priming causes a (partial) retrieval of the encoded semantic context, then we would expect that only primes related to the encoded meaning would increase recollection responses, compared to unrelated primes. In the first experiment, related-encoded-meaning primes, but not related-alternative-meaning primes, increased correct recollection responses compared to unrelated primes. In the second experiment, where the encoding task has been optimized and the stimuli validated, related-encoded-meaning primes increased correct recollection compared to related-alternative-meaning primes, whereas the reverse was observed for familiarity hits. This pattern of results suggests that conceptual priming influences familiarity and recollection through distinct mechanisms: Generic conceptual fluency increases familiarity, whereas matching the encoded semantic context facilitates recollection.

#### References

- Li B, Taylor JR, Wang W, Gao C, Guo C. Electrophysiological signals associated with fluency of different levels of processing reveal multiple contributions to recognition memory. *Consciousness and Cognition* 2017;53:1–13.
- Rajaram S. Remembering and knowing: Two means of access to the personal past. *Memory & Cognition* 1993;21(1):89–102.
- Taylor JR, Henson RN. Could masked conceptual primes increase recollection? The subtleties of measuring recollection and familiarity in recognition memory. *Neuropsychologia* 2012;50(13):3027–40.
- Taylor JR, Buratto LG, Henson RN. Behavioral and neural evidence for masked conceptual priming of recollection. *Cortex* 2013;49(6):1511–25. doi:10.1016/j.cortex.2012.08.008.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.009

### Brain and Cognition 137 (2019) 103641

#### Learning what you know: How prior knowledge impairs new associative learning in early AD

Pierre-Yves Jonin<sup>a,b,c,\*</sup>, Quentin Duché<sup>b</sup>, Elise Bannier<sup>b,d</sup>, Isabelle Corouge<sup>b</sup>, Jean-Christophe Ferré<sup>b,d</sup>, Serge Belliard<sup>c</sup>, Christian Barillot<sup>b</sup>, Emmanuel J. Barbeau<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Brain and Cognition Research Center, CNRS UMR 5549, Université de Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

<sup>b</sup>Univ. Rennes, CNRS, Inria, Inserm, IRISA UMR 6074, Empenn ERL U-1228, F-35000 Rennes, France,

<sup>c</sup>CHU Rennes, Department of Neurology, F-35033 Rennes, France,

<sup>d</sup>CHU Rennes, Department of Radiology, F-35033 Rennes, France

\* Corresponding author.

While associative memory impairment is a core feature of prodromal Alzheimer's Disease (AD), whether prior knowledge affects associative learning has been largely overlooked. Stimuli repetition yields suppression or enhancement of the BOLD signal, allowing the functional mapping of brain networks. We addressed the role of prior knowledge in associative encoding by manipulating repetition and familiarity of the memoranda in a subsequent memory fMRI study design.

Seventeen patients with prodromal AD (AD-MCI) and 19 Controls learned face-scene associations presented twice in the scanner. Pre-experimental knowledge trials (PEK) involved famous faces while in Experimental Knowledge trials (EK), unknown faces familiarized before scanning were used. Study events were sorted as associative hits, associative misses or misses after a recognition test outside the scanner. We computed the Repetition X Prior knowledge interaction contrast to test whether the encoding networks differed along with prior knowledge, then looked for subsequent associative memory effects in the resulting clusters.

PEK and EK yielded similar associative memory performance in AD-MCI, while PEK increased associative memory by 28% in Controls. Repetition effects were modulated by Prior knowledge in Controls, but AD-MCI showed aberrant repetition effects. Subsequent memory effects were observed only in Controls for PEK in the right subhippocampal structures. By contrast, in both groups, EK triggered a subsequent memory effect in the right hippocampus.

Provided that tau pathology starts within anterior subhippocampal regions in early AD, our findings that subhippocampal, not hippocampal, involvement underlies the inability of the patients to benefit from PEK open innovative clinical and research perspectives.

doi:10.1016/j.bandc.2019.10.010

### Brain and Cognition 137 (2019) 103642

#### A meta-analysis of semantic memory in Mild cognitive impairment

Ludovic Gardy<sup>a,b,\*</sup>, Sven Joubert<sup>c,d</sup>, Mira Didic<sup>e,f</sup>, Isabelle Rouleau<sup>g,h</sup>, Emmanuel J. Barbeau<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France

<sup>b</sup>CNRS, CerCo, Toulouse, France,

<sup>c</sup>Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montreal, Quebec, Canada

<sup>d</sup>Département de Psychologie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>e</sup>Service de Neurologie et de Neuropsychologie, Pôle de Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalo-Universitaire de la Timone, AP-HM, Marseille, France

Annexe 4 : Article co-écrit *Preservation of Musical Memory Throughout the Progression of Alzheimer's Disease? Toward a Reconciliation of Theoretical, Clinical, and Neuroimaging Evidence*

## Review

---

# Preservation of Musical Memory Throughout the Progression of Alzheimer's Disease? Toward a Reconciliation of Theoretical, Clinical, and Neuroimaging Evidence

Mathilde Groussard<sup>a,\*</sup>, Tyler G. Chan<sup>b</sup>, Renaud Coppalle<sup>a</sup> and Hervé Platel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, CHU de Caen, Cyceron, Caen, France*

<sup>b</sup>*The Grossman Institute for Neuroscience, Quantitative Biology, and Human Behavior, The University of Chicago, Chicago, IL, USA*

Accepted 28 January 2019

**Abstract.** Through this review of 25 clinical and experimental works on long-term musical memories in Alzheimer's disease (AD) patients, we attempt to clarify the conceptual understanding of musical memories, identify their evolution across the stages of the pathology, and propose possible explanations concerning the neural and cognitive mechanisms that underpin the preservation and impairment of certain musical memories. After clarifying the different kind of musical memories, we investigated their alterations throughout AD's progression from mild to severe stages. Both procedural and retrograde semantic memory seem relatively spared in AD, while episodic memory appears to be impaired early. Moreover, partial preservation of music encoding in AD can be revealed through paradigms that are especially designed for AD patients (relying on behavioral cues, using adapted settings, etc.). Although seldomly used, they would definitely help understanding the preserved capacities in every stage of AD. However, more research is needed to better understand this phenomenon and assess its specificity to music or other types of supports. These findings could lead to multiple applications in care settings and research designs, bringing more nuanced understanding of how long-term musical memory degrades throughout the course of AD, and should encourage us to prioritize patients' preserved cognitive abilities in current AD recreational and care programs.

**Keywords:** Alzheimer's disease, care, memory, music, neuroimaging, preservation

## INTRODUCTION

The earliest recorded case study on musical memory in Alzheimer's disease patients (hereafter AD patients) dates back to Beatty et al. [1]. The authors

examined an AD patient who, despite neither being able to dress herself nor perform the pursuit rotor task of motor skill, was able to play the piece "Twinkle, Twinkle, Little Star" on the piano, and even transfer that skill to the xylophone, an instrument she had no formal training with. Shortly after, Crystal et al. [2] evaluated an AD patient, 82-year-old pianist, who was able to play the piano pieces he had learned before the onset of his illness despite

---

\*Correspondence to: Mathilde Groussard, PhD, Inserm U1077, Centre Cyceron, Blvd Becquerel BP 5229, 14074 Caen cedex 5, France. Tel.: +33 0231 470125; E-mail: mathilde.groussard@unicaen.fr.

suffering from a complete inability to remember the title or the name of the composer of the very piece he was able to play. Not to mention, the patient had clear difficulties with language, self-expression, factual memories, understanding of social norms, and reasoning skills, classically reported behavioral signs and symptoms of the AD pathology [3].

Since then, the scientific interest in music, memory, and AD has grown, and many studies have been examining the effect of passive listening of music [4–9] and active musical training [10–12] on the progression of AD signs and symptoms. Other studies have directly sought to understand the mechanisms that are responsible for the musical memories that are preserved in AD patients. In this review, we examined specifically the musical memories abilities in AD patients.

## CONCEPTUAL FRAMEWORK OF MUSICAL MEMORY

Despite these early studies, formal conceptualization of musical memory has been carried out much later with the development of neuropsychological memory models and modern imagery technics. As such, it appears important to retrace briefly some of the work that allowed general and musical memory models to emerge.

Tulving [13] was one of the first researchers to dissociate conceptually and clinically both semantic and episodic long-term memories. At first, he defined semantic memory, as classically understood, to be the concepts and labels that are attached to and define an entity over the long term (e.g., the functions of an object or the meaning of a word). These memory traces are often thought as concepts that can be articulated in words, and thereby paraphrased. In 1985 [14], Tulving proposed a simplification of its definition of semantic memory which becomes the knowledge that we have about the world, unrelated to a temporal and spatial context, as opposed to episodic memories. This evolution of the Tulving's definition of semantic memory gives a good account of the debates surrounding the delimitation of a musical semantic memory (see hereafter).

Before a long-term musical memory is encoded, it must be perceived and distinguished as a musical stimulus. This initial decoding process largely involves auditory working memory [15], a transition point towards long-term musical memory. Through the examination of several clinical case studies,

Peretz et al. [16] and Peretz and Coltheart [17] build a cognitive model of music perception that conceptually breaks down the components of an auditory stimulus and explains how they are constructed into a sound with musical significance. In their model, once an acoustic input has been identified as musical, it enters the “musical lexicon” and can be encoded into long-term musical memory [16, 17]. Peretz and colleagues define the musical lexicon as a “perceptual representational system for isolated tunes, much in the same way as the mental word lexicon represents isolated words.” [16].

Therefore, should we speak of musical semantic memory only for the musical information associated with verbal labels (representing a lexicon in a classical acceptance) or can we also consider non-verbalizable musical knowledge as part of the “musical semantic memory”? Patel [18] concludes that the range of musical semantics is rather limited, because music, unlike words, does not have semantic referents that link to meaningful concepts. Indeed, paraphrasing the meaning of a musical melody seems barely possible in comparison to paraphrasing the meaning of a word. In line with the research described below, and especially the “musical lexicon” proposed by Peretz and collaborators [16, 17], and the musical memory as conceived by Patel [18], we consider musical semantic memory as the information accessed by sense of familiarity for a melodic progression, regardless of timbre or starting pitch, and stripped from any contextual information [19, 20]. It involves being able to recognize the full melody of a particular musical piece in any key, at any tempo, with any timbre, or without any ability to recall a past event where this melody was heard. Therefore, our conception of musical memory suggests that any information and/or label (i.e., its title, the name of the composer, the musical era to which it belongs) associated with a musical stimulus cannot be strictly considered as musical memory. This additional information can rather be categorized as verbal semantic memories, which is strongly associated with, but nonetheless separate from musical semantic knowledge.

Another way of representing the continuity between perception, pre-semantic processing, lexical organization, and the labeling of a semantic knowledge, both general and personal is to rely on Bruce and Young's face identification model [21] with three distinct levels. The first one refers to the structural analysis of musical information, which corresponds acoustic analysis [22]. The second level corresponds to the structural recognition, and represents the access

to stored memories for musical pieces. It refers to what Peretz calls the “music lexicon” [16, 17]. This level corresponds to the most widely used access to musical semantic memory as it triggers familiarity to music. Finally, the third level represents the knowledge of the “identity” of a specific musical piece, allowing the denomination. It includes the verbal memory of personal and general facts associated with the music (as proposed by Tulving for general memories [14] and confirmed for music by Platel [20]) (see Fig. 1).

However, an episodic musical memory, as contrasted with a semantic musical memory, does not only contain the precise musical details of the melody, but also the spatio-temporal context in which the specifically remembered musical extract

is imbedded. We proposed [20] that episodic musical memory referred to the capacity to recognize a musical excerpt (whether familiar or not) for which the spatiotemporal context (i.e., when, where, and how) can be recalled. Actually, an episodic musical memory relates to a specific experience in time and space that has at its core a musical excerpt and may therefore change over the course of time [23] until it may lose its spatiotemporal significance and become a semantic knowledge [24, 25]. In that case, the ability to associate a musical melody to a specific way it was played—in other words, the ability to pinpoint a specific episodic musical memory in time and space—is lost. This mechanism can be considered as a “semantization” of musical episodic memories.

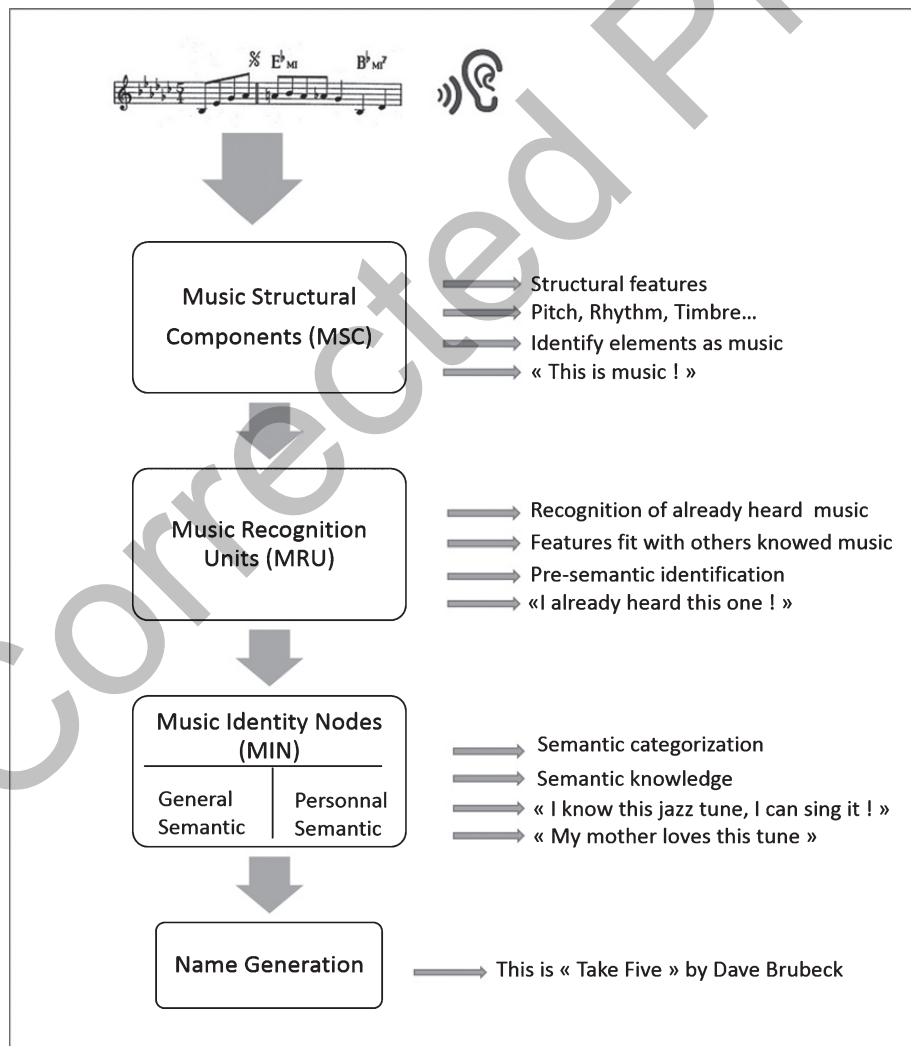


Fig. 1. Model of music identification processes inspired by Bruce & Young (1986) face recognition model [21], declined in three main steps: 1) MSC, Music Structural Components, corresponding to structural features analyses; 2) MRU, Music Recognition Units, corresponding to pre-semantic identification; and 3) MIN, Music Identify Nodes, corresponding to semantic categorization and knowledge. This last step allows access to associated verbal labels.

Some authors also distinguish between general and autobiographical musical memory. The latter refers to musical stimuli which have shaped the facts, events, and experiences that construct our life story, and therefore have rich and deep personal meaning [26, 27]. In our framework, we consider this kind of musical memory not only very specific to the individual, but also engulfing both long-term episodic and semantic musical memories. We suggest its antithesis to be a kind of “collective” musical memory for the general musical knowledge shared within a community and its influence on a society as an entity [28]. One can cite the national anthem of a nation shared among its citizens as an example. Therefore, while autobiographic and collective musical memory do provide us with new perspectives on musical memories, it still remains difficult to carry out group studies with controls on these topics due to the broad tangle of musical memory with personal experience. This is especially true for autobiographical musical memory, since a unique mosaic of musical experiences throughout our lives has influenced each of us.

Despite the focus of current literature on comparing and contrasting episodic and semantic musical memories, some case studies also address musical procedural memory, mainly referring to the automating of learned motor sequences (whether for singing or playing a musical instrument). Penfield and Milner [29] were among the first to clinically dissociate procedural memory from the other two by relating the case of a patient who was able to perform a hand-eye coordination task without any subsequent memory that he had performed it. Few years later, Berthoz [30] developed this theory and suggested that musical procedural memory also involves sensorimotor memory as well as memory for the movement and location of extremities in time and space, thereby engaging the sensorimotor system, a kind of perceptual representation system [13]. Keeping this information in mind, we suggest that musical procedural memory is the ability to perform a previously learned musical motor sequence in a fluid manner.

Beyond the different memory systems presented above, two operation modes for memories are classically distinguished: implicit (procedural) and explicit (semantic and episodic) [31]. However, this classical view has been recently challenged by recent studies suggesting that the difference between implicit and explicit memory does not necessarily imply different type of memory, but rather a difference in the musical

memory encoding process [32, 33]. From this perspective, implicitly encoded musical memories are encoded in an incidental and passive manner whereas explicitly encoded musical memories require effort and deliberate encoding. This dichotomy is not to be confused with a conscious or unconscious behavior, which refers more to whether one is aware or not of an event [34].

## METHODS FOR TESTING MEMORY

Overall, three different methods are routinely employed to test the retrieval of musical memory: free recall, recognition, and recollection. The first one is a conscious, deliberate, and planned behavior that requires independent retrieval of an absent musical stimulus (i.e., reproduce a melody by playing, humming, or singing). This method is often used to assess musical procedural memories in former musician who later became AD patients. Recognition task corresponds to a familiarity-based recognition task (Music Recognition Units, Fig. 1), i.e., it determines whether a familiar or unfamiliar melody is recognized as familiar or not (Y/N) by the subject, with cued recall to the access of general or personal semantic knowledge (Music Identity Nodes, Fig. 1), allowing name generation if available. However, as we pinpointed, only familiarity-based recognition strictly relies on semantic musical memory, other knowledge related to music (e.g., verbal information related to the piece) does not constitute semantic musical memory per se. Finally, recollection is similar to recognition, with the addition of the spatiotemporal context of the musical memory (i.e., determine if the melody being played is the same as the one previously played in the learning phase). Currently, most paradigms use recognition and recollection tasks to evaluate respectively semantic musical memories and episodic musical memories.

The most classical way employed to assess episodic musical memory consists in presenting novel melodies during a learning phase, before presenting the patient with a distraction task. Finally, the patient’s episodic musical memory is tested through a recollection task: the patient must identify the previously heard melodies (hereafter target), among a random assortment of target and completely novel (hereafter distractor) melodies. Evaluating semantic musical memories usually consists in asking the patients to make a judgment of familiarity for each presented musical stimulus. Procedural musical

memories are generally tested based on objective judgment on the quality of an AD patient's motor performance of a musical piece that he previously learned.

## PROBLEMATICS AND OBJECTIVES

Music is largely advised as a medium to care for AD patients [35, 36]. However, important discrepancies exist in the literature as for which musical interventions actually work, or are suited depending on the severity of the disease. This may be related to the absence of consensus concerning the definition of memory systems in regards to music, and thereby the tasks to assess them. Now that we have clarified musical memory definitions and set up a distinction between memories systems used for music, our aim is to provide a more accurate proof of which memory systems are still functioning depending on the level of severity of the disease.

Taking into account this theoretical background, we decided to keep the author's interpretation of memory systems at play for their experiments in the following tables, and to classify the results according to the musical memory definition given in this review. Therefore, tests evaluating recuperation of memories formed before the onset of the disease will be qualified as anterograde semantic for general knowledge, familiarity and recognition, and procedural memory for the ability to play a previously learned piece. Moreover, studies using a learning phase of unknown songs followed by an assessment using familiarity or recognition will be mobilizing the anterograde semantic memory. Studies using either previously known or unknown pieces on a learning session before assessing whether or not it was played during this session will be referred as testing episodic memory. Finally, mere exposure effect will be categorized as pre-semantic.

## STUDIES ON MUSICAL MEMORY IN PATIENTS WITH MILD AD

Most studies on long-term musical memory in AD patients have been carried out with patients at a mild stage of the disease ( $21 \leq \text{MMSE} \leq 26$ ; Table 1). This is likely due to patients' increasing inability to cooperate and properly understand instructions as the disease exacerbates [50].

### *Semantic Musical Memory*

#### *Retrograde Semantic Musical Memory*

Most researchers focused on retrograde semantic musical memories in patients with mild AD. To do so, they employed well-known familiar melodies that were carefully chosen based on pilot studies to show a near ceiling accuracy for the melody in the subject pool's population. Hsieh et al. [39] explored this question in a simplest way by carrying out melody recognition tasks where patients were presented with short clips of famous songs and asked if they were familiar to them or not. Using a similar procedure, Golden et al. [51] compared AD patients to healthy control as well as logopenic aphasia patients and progressive non fluent aphasia patients during a tune recognition task [52]. Vanstone et al. [41] proposed a slightly different paradigm. First, patients listened to an assortment of familiar famous melodies and never-heard novel melodies. After listening to each melody, patients were asked to identify which melodies were familiar or novel to them. Both authors found that patients' performance did not differ significantly from controls, arguing for a preserved retrograde semantic musical memory in AD patients. The reason why the authors did not observe any significant difference might be explained by the low cognitive effort required by this task. Indeed, this task implied a judgment of familiarity of the melodies, which involves the semantic musical memory, rather than the creation of a new musical information, which is highly cognitively demanding. Taken together, these studies reveal that patients with mild AD show preserved ability to judge familiarity of an already known musical melody, and thus a preservation of retrograde musical semantic memory.

#### *Anterograde Semantic Musical Memory*

Other authors employed a testing procedure for anterograde musical memory relying on incident encoding. During a learning phase, the patients were merely asked to listen to songs. The imminent melody recognition test to come was not mentioned at this stage. After a little while, patients' semantic musical memory was assessed by testing their ability to recognize previously presented melodies during a familiarity task. For example, Halpern and O'Connor [44] asked subjects to judge the tempo of unfamiliar melodies (heard twice), so that they passively listened to unfamiliar melodies. As for Quoniam et al., they asked patients to choose their favorite melody among several (heard once, five times, or ten times depending

Table 1  
Summary of studies on musical memory in patients with mild AD ( $21 \leq \text{MMSE} \leq 26$ )<sup>a</sup>

Studies	Patients (M:F)	Age (SD) <sup>b</sup>	Education (SD) <sup>c</sup>	MMSE (SD) <sup>d</sup>	Previous Music training Y/N	Controls <sup>e</sup>	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Retrieval settings	Studies relying on memories acquired prior to the disease	
										Task description	Behavioral Results
Omar et al., 2010 [37]	1:0	67.0 (N/A)	≈25.0 (N/A)	24.0 (N/A)	Amateur (50 y)/0	6	Professional (11–22 y)	Semantic	recognition	Determine whether two familiar melodies belong to same song (Y/N)	Perf-
								Semantic	recognition	Determine whether a familiar song has lyrics or not (Y/N)	Perf-
Johnson et al., 2011 [38]	8:3	65.3 (9.4)	15.6 (2.9)	22.1 (5.1)	Amateur (5.1 y)	17	Amateur (2.8 y)	Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf=
Hsieh et al., 2011 [39]	11:3	64.1 (7.7)	13.2 (3.6)	24.4 (4.2)	1 (professional)/12	20	0/20	Semantic	recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
Cuddy et al., 2012 [40]	10:11	82 <sup>§</sup> (66–86)	12 <sup>§</sup> (8–21)	25 (20–30)	9 (>1 y)/12	100	49 (>1 y)/51	Semantic	recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf=
Vanstone et al., 2012 [41]	2:8	70.7 (58–89)	14.1 (12–20)	22.8 (16–28)	6 (>1 y)/4	40	18 (>1 y)/22	Semantic	recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
Kerer et al., 2013 [42]	1:9	79.4 (5.89)	8.7 (1.16)	21.8 (1.4)	1 (amateur)/9	23	6 (amateurs)/23	Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf+
								Semantic	recall	Determine whether a familiar song has lyrics or not (Y/N)	Perf+
Basaglia-Pappas et al., 2013 [43]	6:6	75 (66–83)	9.08 (8–13)	24 (1.21)	0/12	12	0/12	Semantic	recall	Hum the melody of a familiar song prompted by its title (free recall)	Perf-
								Semantic	recall	Hum the melody of a familiar song prompted by its title (multiple choice)	Perf=
Golden et al., 2017 [51]	10:6	68.9 (6.4)	15.3 (2.7)	21 (4.7)	Amateurs (4.1 y)	19	Amateur (5.0 y)	Semantic	recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Perf=

(Continued)

Table 1  
(Continued)

Studies relying on memories acquired during the experiment													
Studies	Patients (M:F)	Age (SD) <sup>b</sup>	Education (SD) <sup>c</sup>	MMSE (SD) <sup>d</sup>	Previous Music training Y/N	Controls <sup>e</sup>	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Encoding/ Retrieval settings	Task description	Behavioral Results		
Halpern and O'Connor, 2000 [44]	7:8	78.7 (6.20)	14.9 (3.70)	22.5 (3.90)	NI	17	NI	Episodic	Implicit/Recollection	Determine whether unfamiliar song was played during implicit learning phase among distractors (Y/N) Rate preference for unfamiliar song on a scale (mere exposure effect)	Perf= (however, has a floor effect) Perf-		
								Pre-Semantic	Implicit/Mere exposure effect				
Quoniam et al., 2003 [45]	10 (gender NI)	79.2 (1.82)	11.1 (3.47)	23.1 (22-25)	NI	16	NI	Episodic	Implicit/Recollection	Determine whether unfamiliar song was played during implicit learning phase among distractors (Y/N) Rate preference for unfamiliar song on a scale (mere exposure effect)	Perf- Perf=		
								Pre-Semantic	Implicit/Mere exposure effect				
Moussard et al., 2008 [46]	1:4	80.8 (4.20)	12.7 (4.20)	26.0 (2.50)	2/3	17	5/12	Episodic	Implicit/Recollection	Determine whether unfamiliar song was played during implicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=		
								Episodic	Implicit/Recollection			Determine whether a specific ordered series of instrumental sounds was played during implicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=
								Episodic	a) Explicit/Recollection b) Explicit/Recall			a) Determine whether unfamiliar song was played during explicit learning phase among distractors (Y/N) b) Determine whether familiar song was played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=

(Continued)

Table 1  
(Continued)

Studies relying on memories acquired during the experiment											
Studies	Patients (M:F)	Age (SD) <sup>b</sup>	Education (SD) <sup>c</sup>	MMSE (SD) <sup>d</sup>	Previous Music training Y/N	Controls <sup>e</sup>	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Encoding/ Retrieval settings	Task description	Behavioral Results
Ménard and Belleville, 2009 [47]	7:9	72.3 (8.9)	12.7 (4.20)	24.3 (3.10)	NI (<10 y)	16	NI (<10 y)	Episodic	Explicit/Recollection	Determine whether unfamiliar song was played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf-
Vanstone et al., 2012 [41]	2:8	70.7 (58–89)	14.1 (12–20)	22.8 (16–28)	6/4	40	18/22	Episodic	Explicit/recollection	Determine whether unfamiliar song was played during explicit learning phase (Y/N)	Perf-
								Pre-Semantic	Implicit/Mere exposure effect	Rate preference for unfamiliar song on a scale (mere exposure effect)	Perf=
Campanelli et al., 2016 [48]	16:14	74 (7.1)	9.40 (4.5)	22.0 (2.5)	0/30	30	0/30	Episodic	Implicit/Recollection	Determine whether unfamiliar song was played during implicit learning phase (Y/N)	Perf-

M:F, male:female; SD, standard deviation; MMSE, Mini-Mental State Examination; Y/N, Yes/No forced answer; scale, numerical scale of forced choice; Perf = , performance equal to or not statistically significantly different from that of controls; Perf-, performance statistically significantly worse than that of controls; Perf+, performance statistically significantly better than that of controls; NI, not indicated; ≈, approximately; N/A, not applicable; y, year. <sup>a</sup>Severity of the disease in patients was based on the MMSE, which assesses the patient's degree of cognitive impairment [49]. Based on previously established delineations [50], we propose a system that divides the progression of AD into three stages: mild stage ( $21 \leq \text{MMSE} \leq 26$ ); moderate stage ( $16 \leq \text{MMSE} \leq 20$ ); severe stage ( $0 \leq \text{MMSE} \leq 15$ ). <sup>b</sup>Mean age (range given if SD not available). <sup>c</sup>Mean years of formal education (range given if SD not available). <sup>d</sup>MMSE is scored out of a total of 30 possible points. <sup>e</sup>Controls were matched with patients for age, education, and musical background (numerical values verified to always be within one SD of the patients' mean) and mean MMSE values that show no cognitive impairment ( $\text{MMSE} \geq 28$ ). <sup>f</sup>Only tasks relevant to musical memory in each study included (i.e.: verbal semantic memory tasks not included in table). <sup>g</sup>Only median available.

on the condition), for the implicit learning stage [45]. These two studies tested patients' pre-semantic musical memory ability (associated with the Music Recognition Units, Fig. 1) by using the mere exposure effect (increasing the number of times a subject is exposed to a stimulus increases his/her preference for that stimulus), suggesting the incidental encoding of that stimulus [53]. Halpern and O'Connor [44] observed a non-statistically significant level of implicit recognition ability in AD patients compared to controls. To account for this result, they suggest an impairment of aesthetic auditory appreciation ability caused by advanced neural degeneration in the auditory cortex, when compared to the primary visual cortex [54–56]. However, Quoniam et al. [45] did observe a statistically significant priming effect, measured by increased patients' enjoyment of the melody. It is likely that Quoniam et al. [45] observed a successful priming effect in their AD patients due to the high number of musical stimuli repetitions (up to ten times). This discrepancy brings up the need of listening to the same musical stimuli numerous times in order to generate new long-term musical memory traces in AD patients.

### *Episodic Musical Memory*

#### *Studies with Implicit Encoding*

The three studies presented previously also tested patients' episodic musical memory recollection ability by presenting them with a combined assortment of target and distractor melodies. During a recollection task, patients had to determine which melodies had been previously presented. Halpern and O'Connor [44] obtained a floor effect for both control and patients, suggesting that their paradigm (both learning stage and testing task) was too difficult for healthy elderly controls, let alone AD patients. Moussard et al. [46] found no difference between performance of AD patients at a mild stage of the disease and controls for both of their two implicit learning tasks. Therefore, it is difficult to draw conclusions about episodic musical memory for AD patients from these studies. Nevertheless, using a paradigm similar to the one from Halpern and O'Connor [44], Quoniam and collaborators [45] showed that AD patients had worse performance on the melody recognition task than controls. In the same way, Campanelli et al. [48] sought to understand the general musical abilities in AD patients. Within that context, they carried out an episodic musical memory task on a group of AD patients and a control group. AD patients performed

significantly worse than controls on the musical memory test, revealing impaired episodic musical memory. Moreover, the authors found no significant correlation between performance with the musical perception batteries of the paradigm (evaluated by the Montreal Battery of Evaluation of Amusia), and the episodic musical memory tasks. This suggests that musical perception difficulties in discriminating pitch, detecting rhythmic changes, structuring meter, and perceiving scales, intervals, and melody contour, slightly impact long-term musical memory abilities to encode, store, and retrieve that very melody in the long-term. Therefore, the two mechanisms could partially be dissociated, and functionally independent. Clearly, results on retrieval of implicitly encoded episodic musical memories in mild AD patients are disparate.

#### *Studies with Explicit Encoding*

Recent works have focused on long-term musical memory, employing more explicit and intentional encoding and retrieval paradigms. In the learning stage of their experiment, Vanstone et al. and Ménard and Belleville explicitly asked patients to memorize novel melodies [41, 47]. Then patients performed a recognition task during which they had to retrieve the melodies that they had previously listened to, among a mix of target and distractor melodies. Both studies showed that AD patients performed worse than controls on this episodic musical memory task. Vanstone et al. also carried out an explicit learning paradigm, but instead tested patients' episodic musical memory by explicitly telling them to remember unfamiliar melodies [41]. Patients were then exposed to an assortment of previously presented and completely novel melodies, and asked to rate the pleasantness of each melody on a scale. A statistically significant number of AD patients rated previously presented novel melodies as more pleasant than completely novel melodies. This confirms preserved semantic musical memory ability through the mere exposure effect, in concordance with Quoniam et al.'s conception [45]. However, the explicit learning task proposed by Moussard et al. [46] was slightly different: they asked patients to encode and remember completely novel melodies [46], but also melodies they were already familiar with. The recollection task they proposed was even more complex than the one from Ménard and Belleville and Vanstone et al. [41, 47]. Patients were asked to listen to pairs of melodies. The pair was either composed of 1) a familiar melody presented during the learning stage and a familiar

melody that was not presented during the learning stage, or 2) a novel melody that was presented during the learning stage and a novel melody that was not presented during the learning stage. The task was to determine which melody in the pair was previously heard in the explicit learning stage. The first condition required episodic musical memory, as the patients needed not only to determine which melody was familiar, but also to retrieve the spatiotemporal context in which the melody was heard. To do so, they had to determine whether it was heard during the preceding learning task, or long time ago. Retrieval that requires spatiotemporal knowledge is a relevant method for evaluating episodic musical memory and therefore, the paradigm employed by Moussard et al. [46] tests more accurately episodic memory than the paradigms carried out by Ménard and Belleville [47] and Vanstone et al. [41]. Moussard et al. [46], however, found contradicting results, and show that mild stage AD patients show statistically equivalent performance on the episodic musical memory task to controls using a forced choice method between the song study in the learning phase and a distractor. Using this procedure, it does not seem necessary to use the episodic memory to answer and patients respond could rely on their familiarity with the song.

Omar et al. [37] performed a comparison study between one expert musician with AD at the mild stage of the disease and expert musicians control group. Their first task was to determine if paired melodies came from the same familiar piece, and whose second task was to determine if familiar pieces had vocals or not (i.e., lyrics), prompted only by the introduction of the piece (not showing any lyrics). The AD patient demonstrated worse performance on both cases. However, these tasks required additionally functional executive processes and efficient working memory, which are reported as particularly sensitive to AD progression. These results, rather unexpected, would benefit from reproduction with a group of subject to figure out if this process is typical of AD patients [37].

#### *Episodic Musical Memory Versus Episodic Verbal Memory*

Some authors also investigated the nature of episodic verbal memory in relationship to episodic musical memory in patients at the mild stage of AD. They hypothesized that if episodic musical memory is often affected at a very early stage of the pathogenesis episodic verbal memory should also be. However, if

this is the case, are they truly dissociable? To differentiate episodic verbal and episodic musical memories, Ménard and Belleville [47] carried out both verbal and musical recollection tasks in parallel paradigms to determine if either degrade differently in mild AD patients [47]. In the learning stage, patients memorized novel pseudo words (two syllables each) and novel melodies (lasting 10 seconds each). During the testing stage, a randomly assorted mix verbal and musical targets and distractors, stimuli were presented to patients (tests being performed separately). No significant difference was found between AD patients' episodic verbal and musical memory. Even though both cognitive abilities were equally impaired in mild AD patients, their underlying mechanism may be independent since no significant correlation was found between AD patients' performance in each task.

#### *Semantic Musical Memory Versus Semantic Verbal Memory*

Cuddy et al. proposed a battery of tests aiming at dissociating semantic musical memory and semantic verbal memory [40]. The first task aimed at evaluating semantic musical memory: after presenting an assortment of familiar and novel melodies, patients had to judge whether or not each melody was familiar. The second task aimed at evaluating semantic verbal memory, and followed the same principle, but with familiar and novel lyrics from songs instead. The third task evaluated semantic musical memory: after presenting a group of familiar melodies, patients had to determine whether each melody was correct or not (some were altered by one pitch, therefore not respecting the key). The fourth task evaluated semantic verbal memory, and was structurally the same as the third task, but with familiar lyrics. The fifth task tested the association between semantic verbal and semantic musical memory: patients had to attempt to sing the lyrics of the melodies they judged familiar in the second task, whether each melody was correct or not. The sixth task also aimed at evaluating verbal semantic memory, and required patients to complete famous proverbs. Tasks four and six were the only ones to test verbal semantic memory (besides task two which was heavily dependent on musical memory) and for which AD patients at a mild stage of the disease performed statistically below the range of controls. These results from Cuddy et al. suggest that musical memory may be spared at mild stage of the disease [40].

The study by Johnson et al. also sought to dissociate semantic musical memory from semantic verbal memory, and might have done so even more accurately [38]. The first recognition task required AD patients to determine if presented familiar melodies were correct, or if they contained a single pitch alteration. Although AD patients did perform slightly worse than controls on this task, no significant difference was found. It is also crucial to note that half of the distorted pitches in the first task of Johnson et al. [38] respected the key signature of the overall piece. That means that AD patients successfully committed to long-term semantic memory a specific melody, and did not use their general knowledge and musical intuition for Western Music harmonic structures to guide their decisions. This experimental paradigm contrasts with that of Cuddy et al. [40], who intentionally used words and tunes that do not respect grammar or tonal conventions in their distorted lyrics and tunes task. In the latter study, patients may have been recruiting cognitive abilities responsible for the intuitive and abstract laws and rules of grammar and music, rather than accessing the actual verbal or musical memory for the lyrics or melodies. The second recognition task of Johnson et al. [38] tested semantic verbal memory, asking patients to recall the title of the familiar melodies that were played. Patients performed statistically much worse on this semantic verbal memory task than they did on the semantic musical memory task, confirming again a possible dissociation. Kerer et al. [42] supplemented the findings of Johnson et al. [38] with another paradigm that addressed both semantic verbal and musical memories. Patients were first presented with a familiar melody. They were then asked to provide the name of the piece and whether one note in the melody had been altered in pitch, and finally if the piece was instrumental or vocal. Patients' ability to recall the names of the pieces was worse than controls. Interestingly, patients' ability to detect pitch errors in familiar melodies and to identify whether the piece was instrumental or vocal significantly exceeded that of controls. The authors hypothesized that AD patients' superior performance was due to their focus on the musical tasks, as opposed to being unconsciously distracted by other verbal memories or associations that might have been evoked by the music (reflecting lost associative or multitasking abilities in AD patients). This argues in favor of two independent cognitive processes responsible for semantic verbal and musical memories, which could interact.

Despite their ultimate goal of stimulating recollection of autobiographical memories through associated musical memories, Basaglia-Pappas et al. [43] built on the semantic musical memory studies of Johnson et al. [38] and Kerer et al. [42]. AD patients were asked to hum a familiar song whose title was given. They performed significantly worse than controls. However, when patients were asked to identify from a fixed number of melodies the ones that were presented in the previous task, AD patients performed as well as controls, suggesting that AD patients' verbal semantic memory retrieval may be impaired, whereas semantic musical memory would be preserved.

Overall, despite some variability, current results suggest that regardless of the method used, mild stage AD patients show classic deficits of episodic musical memory, but yet a partial preservation of semantic musical memory [57]. Studies also show dissociation between semantic verbal memory and semantic musical memory, effectively providing behavioral evidence that these two cognitive functions may be dissociated.

## **STUDIES ON MUSICAL MEMORY IN PATIENTS WITH MODERATE AD**

### *Procedural Musical Memory*

One of the first case studies on long-term musical memory in moderate stage AD patients ( $16 \leq \text{MMSE} \leq 20$ ; Table 2) was led by Beatty et al. on a professional jazz trombonist who met criteria for probable AD [58]. Two semantic verbal memory tests were conducted: 1) after explicit presentation of famous Christmas songs, the patient was asked to recall as many titles as he could; 2) the same task was performed using famous Dixieland jazz compositions. As expected, he performed well below the level of controls for both tasks. However, he obtains remarkable results on procedural musical memory task. Two audiotapes of the patient playing with his jazz band, one recorded in the late 1960s (well before the onset of the AD pathogenesis) and one in 1993 (a year after his diagnosis), were played to a group of controls who were asked to judge the quality of his musical ability. Despite his hampered performance on the semantic verbal memory tasks (scoring 20 on the MMSE), and his disabilities to tie a necktie or put on his jacket (signs of serious procedural memory deficits for daily actions), he preserved his instrumental skills. That is, the listeners were not able to

Table 2  
Summary of studies on musical memory in patients with moderate AD ( $16 \leq \text{MMSE} \leq 20$ )

Studies	Patients (M:F)	Age (SD)	Education (SD)	MMSE (SD)	Studies relying on memories acquired prior to the disease						Task description	Behavioral Results
					Previous Music training Y/N	Controls	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Retrieval settings			
Beatty et al., 1994 [58]	1:0	71	15	20	Amateur (15 y of education)	35	NI	Procedural	Music playing quality	Controls judge patient performance before and after onset of disease	Perf=	
Bartlett et al., 1995 [59]	10:5	73.6 (7.2)	14.5	19.9 (3.00)		14		Semantic	Recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=	
Vanstone et al., 2009 [60]	0:1	83	15	17	Amateur musician	90	From professional to no formal	Semantic	Recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=	
Vanstone and Cuddy, 2009 [61]	1:7	81.5 (77–86)	NI	NI	NI	12	NI	Semantic	Recall	Sing the melody of a familiar song prompted by spoken lyrics (free recall)	Perf=	
								Semantic	Recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=	
								Semantic	Recall	Sing the melody of a familiar song prompted by spoken lyrics (free recall)	Perf=	
Cuddy et al., 2012 [40]	8:9	8 <sup>g</sup> (72–96)	12 <sup>g</sup> (8–21)	16 (12–21)	7/10	100	49/51	Semantic	Recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Perf=	
								Semantic	Error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf=	
Samson et al., 2012 [62]	5:12	81.4 (5.03)	8.41 (1.77)	17.7 (4.14)	Mean 5.76 to the Musical Expertise Questionnaire	17	Mean 5.47 to the Musical Expertise Questionnaire	Semantic	Recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=	

(Continued)

Table 2  
(Continued)

Studies relying on memories acquired during the experiment											
Studies	Patients (M:F)	Age (SD)	Education (SD)	MMSE (SD)	Previous Music training Y/N	Controls	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Encoding/ Retrieval settings	Task description	Behavioral Results
Bartlett et al., 1995 [59]	10:5	73.6 (7.2)	14.5	19.9 (3.00)	NI	14	NI	Episodic	Explicit/ Recognition	Determine whether familiar melody was played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=
Moussard et al., 2008 [46]	1:6	83.7 (4.9)	10 (3.2)	17.1 (2.20)	2/5	17	5/12	Episodic	Implicit/ Recognition	Determine whether unfamiliar song was played during implicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=
								Episodic	Implicit/ Recognition	Determine whether a specific ordered series of instrumental sounds was played during implicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf=
								Episodic	Explicit/ Recognition	a) Determine whether unfamiliar song was played during explicit learning phase among distractors (Y/N) b) Determine whether familiar song was played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf-
Samson et al., 2012 [62]	5:12	81.4 (5.03)	8.41 (1.77)	17.7 (4.14)	Mean 5.76 to the Musical Expertise Questionnaire	17	Mean 5.47 to the Musical Expertise Questionnaire	Episodic (performed twice)	Explicit/ Recognition	Determine which songs (familiar or novel) were played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf -
								Episodic	Explicit/ long term recognition	24 h after previous episodic musical memory test, determine which songs (familiar or novel) were played during explicit learning phase among distractors (Y/N)	Perf -

differentiate the quality of his performances. It is also worth noting that before his death, the patient required assistance with all daily living activities, yet when given a trombone, could still play a few notes and even tunes.

### *Semantic Versus Episodic Musical Memory*

Bartlett et al. [59] performed the first battery of experiments which successfully dissociated episodic musical memory (first two experiments presented below) and semantic musical memory (third experiment below) in moderate stage AD patients [59]. The first experiment explicitly required patients to listen to a series of well-known familiar melodies. During the testing stage, a random assortment of familiar melodies they had just heard and familiar melodies that they had not heard were presented. Their task was to determine which familiar melodies had just been presented. The second experiment mirrored the first, but with completely novel melodies instead. Patients showed significantly lower performance for both experiments compared to controls, indicating an impaired episodic musical memory. The first experiment, on familiar melodies also garnered a statistically significant number of type I errors (false positive, or false alarms), suggesting that AD patients were wrongly guessing and assuming that the familiar tunes they were hearing had been presented in the experiment (despite being previously familiar well-known melodies). This might suggest that patients' responses in the first experiment were elicited from a sense of familiarity for the musical excerpts, rather than a consciously controlled episodically driven memory retrieval process. The third experiment combined all previously played melodies (familiar and novel) into a random assortment. Patients were asked to determine which melodies were familiar (heard before the experiment) and which were novel (heard for the first time during the experiment). They were then asked to name the songs they deemed familiar to test their semantic verbal memories. A slight deficit in AD patients' ability to successfully detect familiar melodies was observed. Patients also performed significantly worse in the semantic verbal memory test than for the semantic musical memory, further suggesting a behavioral dissociation between verbal and musical semantic memories. This is to our knowledge the first study to suggest dissociation between partial preservation of musical semantic memory and verbal semantic memory in late stage AD.

Samson et al. further extended the work done by Bartlett et al. to include a 24-hour retention period [62]. A preliminary task tested patients' ability to judge familiarity for melodies: patients were presented with an assortment of familiar and unfamiliar melodies, and asked to determine which were familiar to them. No difference between patients and controls was observed, showing again preserved retrograde semantic musical memory. The first task presented the same mixture of familiar and novel melodies as in the preliminary task, but intertwined them with new familiar and new novel melodies (that they had not previously encountered in this battery of tests, hereafter foils). Patients were asked to determine which melodies (familiar or novel) had been presented in the preliminary task. The second task was the same as the first one, but the melodies were shuffled and new foils were included. The third task (identical in structure to the first and second tasks) was performed 24 hours after the second task, melodies were reshuffled and new foils were again included. For the three tasks, patients showed significantly lower recognition ability (lower hit rates and higher false alarm rates) than controls, albeit significantly above the level of chance confirming that the task was not too hard for the patients but rather that they suffer from impaired episodic musical memory. AD patients were not able to improve their performance over the course of the tasks, showing impaired episodic musical memory ability. The authors suggest that learning and remembering difficulties may underline patients' inability to internalize prior knowledge relevant to the task. They claim that this is evidenced by the large amount of false alarms (type I errors) despite the patients receiving a continuous feedback on the accuracy of each response. This study clearly shows a dissociation between successful access to the Music Recognition Units (retrograde semantic musical memory) and impaired ability to retain spatio-temporal details of musical information (episodic musical memory) in moderate stage AD patients. Using the same paradigm as they did for mild stage AD patients, Moussard et al. [46] have highlighted with moderate AD patients an impairment on episodic musical memory only when explicit learning phase was proposed during episodic musical memory recollection tasks. Actually, they have shown a significant lower performance compared to controls on explicitly learned episodic musical memories [46]. However, patients showed no significant difference when compared to controls on incidentally learned musical episodic memories.

### *Retrograde Semantic Musical Memory*

Vanstone et al. [60] further corroborated the preserved semantic musical memory abilities with a case study involving a moderate stage AD patient to perform two tasks. The first task was a classic familiarity test paradigm, in which an assortment of familiar or novel melodies was presented to the patient, who then had to determine those with which he was familiar. The second task presented the patient with spoken lyrics and prompted him to sing the melody of the song whose lyrics had previously been spoken; this is a unique kind of aided free recall of musical semantic memory. For both tasks, no statistically significant difference was found between patient and control performance, indicating preserved retrograde semantic musical memory ability.

Although it might seem as though semantic musical memory is mostly preserved throughout moderate stage AD patients, Vanstone and Cuddy suggested that the AD pathogenesis is variable [61]. They carried out three tests to evaluate semantic musical memory. During the first task, patients were presented with an assortment of familiar and novel melodies, and are asked to determine whether each was familiar or not. During the second task, patients were presented with lyrics to famous melodies and were prompted to try to sing the associated melody. During the third task, patients were presented with familiar melodies, some of which are altered by a pitch (not respecting the key), and were asked to determine if the melody is correct or not. Surprisingly, Vanstone and Cuddy [61] observed a significant lower performance for AD patients (including both moderate and severe patients) when compared to controls. A close examination of individual patients, however, reveals an important variability in cognitive ability and profiles across the moderate stage, with some patients performing equal to controls, but others well below. Moreover, despite a diversity in musical education in both controls and patients, statistical parameters did not detect a predictive effect of number of years of musical training on semantic musical memory ability. These heterogeneous results are also supported by the work of Cuddy et al. [40]. Indeed, they found a large diversity in moderate stage AD patients performance using the paradigm explained previously and not regarding patients' musical training [40].

In summary, research conducted with moderate stage AD patients show preserved procedural and partially preserved semantic musical memory, with unequivocal episodic musical memory impairment. Nonetheless, the heterogeneity of results at this stage

of the disease, especially in regards to semantic musical memory, reveals the singularity of each patient all along the course of the disease progression, making categorical diagnosis and evaluation more difficult. We can also acknowledge that many studies on patients at this stage begin not only to consider verbal and written responses, but also patients' behavior (i.e., facial expressions, quality and duration of attention, responsiveness) in order to assess their performances.

### **STUDIES ON MUSICAL MEMORY IN PATIENTS WITH SEVERE AD**

Current knowledge on musical memory and severe stage AD patients ( $0 \leq \text{MMSE} \leq 15$ ; Table 3) mostly come from case studies. Due to cognitive and speech impairment, musical memory cannot solely be assessed on verbal answers (yes/no questions) but requires taking into account behavioral cues (i.e., comments' spontaneity, social attitude, answers' conviction, demeanor, facial expressions, and voice tone). Although these methodologies have weaknesses compared to standard cognitive evaluation, these behavioral methodologies are well suited for patients' inter- and intra-groups comparisons.

#### *Procedural Musical Memory*

Following up this methodology, Beatty et al. developed an innovative paradigm consisting of repeating a set of musical memory assessments over the course of three years, and documenting individual performance evolution of a female pianist with AD [64]. The assessment comprised various cognitive functions tests including language, attention, sequencing, and semantic verbal memory. A significant decline for the patient compared to controls over time was observed. To test her musical procedural memory, she was first recorded while playing a collection of familiar tunes. These recordings were then played to impartial controls who empirically and numerically judged her performance. Interestingly, her piano playing skill showed only a slight (non-significant) decline in overall rated quality. This result demonstrates again a preserved ability to store and retrieve previously encoded musical procedural memories. Note, however, that the patient was unable to learn new songs, showing impairment in explicit encoding of new procedural musical memories.

In contrast, Cowles et al. carried out a case on a severe female AD former violinist patient who was

Table 3  
Summary of studies on musical memory in patients with severe AD ( $0 \leq \text{MMSE} \leq 15$ )

Studies relying on memories acquired prior to the disease											
Studies	Patients (M:F)	Age (SD)	Education (SD)	MMSE (SD)	Previous Music training Y/N	Controls	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Retrieval settings	Task description	Behavioral Results
Polk and Kertesz, 1993 [63]	1(CW): 1(MA)	58 and 53	12 and 15	3 and NI	2/professional	None	N/A	Semantic	recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Successful
								Semantic	Recall	Complete an unfinished familiar melody by singing final pitch	Successful
								Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N) (only for female patient)	Successful
								Procedural	Other	Play any tune or note on instrument	Variable
Beatty et al., 1999 [64]	0:1	79	10	13, 9, and 5	1/0	10	NI	Procedural	procedural	Play familiar songs on instrument	Perf -
Cuddy and Duffin, 2005 [65]	0:1	84	≈17	8	1 amateur/0	None	None	Semantic	recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf=
Vanstone et al., 2009 [60]	0:1	85	18	8	1 amateur	90	From professional to no formal	Semantic	recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	recall	Sing the melody of a familiar song prompted by spoken lyrics (free recall)	Perf=
Vanstone and Cuddy, 2009 [61]	3:1	81.5 (77–86)	NI	NI	NI	12	NI	Semantic	recognition	Determine whether a familiar or unfamiliar melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	recall	Sing the melody of a familiar song prompted by spoken lyrics (free recall)	Perf=
								Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf=

(Continued)

Table 3  
(Continued)

Studies relying on memories acquired prior to the disease											
Studies	Patients (M:F)	Age (SD)	Education (SD)	MMSE (SD)	Previous Music training Y/N	Controls	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Retrieval settings	Task description	Behavioral Results
Cuddy et al., 2012 [40]	5:7	82.5 (69–94)	16 (8–21)	4 (0–10)	5/7	100	49/51	Semantic	recognition	Determine whether a famous melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	error spotting (recognition)	Determine whether familiar melody contains pitch error or not (Y/N)	Perf-
Studies relying on memories acquired during the experiment											
Studies	Patients (M:F)	Age (SD)	Education (SD)	MMSE (SD)	Previous Music training Y/N	Controls	Previous Music training Y/N	Musical Memory Tested	Encoding/ Retrieval settings	Task description	Behavioral Results
Baird et al., 2017 [66]	0:1	91		33/100 (ACEIII)	0/1	None		Semantic	Implicit/Free Recall	Learning a new song without lyrics by hearing it during 2 weeks	Perf +
Samson et al., 2009 [67]	6	NI	NI	7–15	NI	None		Semantic	Implicit/ recognition	Determine whether a previously presented melody is familiar or not (Y/N)	Perf=
								Semantic	Implicit/ recognition	Determine whether a previously presented melody is familiar or not two months after the initial presentation (Y/N)	Perf=
Fornazzari et al., 2006 [68]	0:1	63	N/A	10 to 5	Professional pianist	None		Procedural	Explicit/Recall and Procedural	Learn to play a new song on instrument	Perf +
Cowles et al., 2003 [69]	1:0	80	15	14	Amateur violin and piano	1	1/0	Procedural	Explicit/Recall and Procedural	Learn to play a new song on instrument	Perf-, but successful

still able to learn new pieces [69]. Prior to the musical procedural memory test, the patient carried out an extensive battery testing general memory, language, visuospatial construction, and attention abilities. As expected, he performed on average worse than controls. However, after a training period, the patient was not only able to play a newly learned melody from the sheet music, but also to retain significant portions of the melody for at least 10 minutes. With prompting from her teacher, the patient was nearly able to finish the piece from memory. With such a severe AD form and considering her impairments with other cognitive tasks (not to mention the difficulty of this musical task for non-musicians), her ability was remarkable. This case study clearly shows patient's preserved ability to encode novel musical procedural memories. Fornazzari et al. published a similar case study on a severe stage AD patient with preserved ability to explicitly encode novel procedural musical memories: despite several key and pitch inaccuracies, the patient successfully learned a new melody on the piano [68].

### *Semantic Musical Memory*

#### *Retrograde Semantic Musical Memory*

Regarding retrograde semantic memory, in 1993, Polk and Kertesz observed one of the first few cases of preserved musical semantic memory ability in two former musician AD patients through several musical memory tests [63]. In the first task, the two patients (CW and MA) were presented with familiar and novel melodies, and were then asked to determine which ones were familiar. During the second task, patients were required to complete a familiar melody by singing the last pitch. One of the patients was additionally asked to identify the eventual presence of distortions in familiar melodies. The rest of the battery tested musical working memory and other abilities associated with music, but not necessarily long-term musical memory, as we have defined it. Unfortunately, no control tests were performed; nonetheless, near flawless performance was observed on all three tests, showing severe stage AD patients' preserved retrograde musical semantic memory. Both patients were also tested on their ability to play their respective instruments: CW showed retained procedural musical memory to strum chords on his guitar, but MA could not perform at a similar level on the piano. Although this seems to indicate a relative variability in procedural musical memory in severe stage AD patients, impairment of other cognitive and physical abilities might influence

willingness and ability to carry out procedural musical memories.

Cuddy and Duffin presented a case study showing partial preservation of semantic musical memory abilities in another female patient with severe AD [65]. The first task presented the patient with an assortment of familiar and unfamiliar melodies. The patient was then asked to identify familiar ones. Because of the advanced stage of her pathogenesis, her language skills were severely impaired, therefore observation of the patient's behavioral reactions and facial expressions were used to judge her responses. The patient was almost perfectly able to recognize and respond to all familiar songs, spontaneously singing lyrics or humming the melody. A second task presented again the patient with familiar melodies, but this time with pitch distortion in half of the items. The patients' task was to identify any pitch distortions in the familiar melodies. The patient responded adequately to almost all pitch errors, with aversive facial reaction and exclamations. These results clearly show a functional retrograde musical semantic memory in this AD patient. Vanstone et al. follow up this study with another case that mirrors the one they carried out for a moderate stage of AD patient [60]. For both tasks, no significant difference was found between the patient and control performance, indicating preserved ability to recognize familiar melodies, and preserved semantic musical memory.

#### *Anterograde Semantic Musical Memory*

Notably, in collaboration with Platel, Samson et al. [67] have investigated the anterograde semantic musical memory. They supplemented the above case studies with two group studies on familiarity and recognition in severe AD patients. In the first study, patients were exposed to songs with lyrics, instrumental music, and short stories a repeated number of times across a two-week period during the learning stage. At the end of this period, they were asked to make a judgment on the familiarity of stimuli from each category. A significantly higher familiarity scores for both musical stimuli, but not for the stories was reported, suggesting preserved anterograde semantic musical memory, but impaired anterograde semantic verbal memory in advanced AD patients. The second study was designed in the same way, but with instrumental music and poems as stimuli. Patients were tested for familiarity to these two conditions after each exposure session, at the end of the learning stage, and two months after the learning stage. Despite significant increase in familiarity

for both music and poems after each exposure session, only music stimuli achieved a significant level of familiarity after the two months gap. This finding suggests that severe AD patients preserve their ability to encode incidentally new semantic musical memories over the long-term, unlike verbal stimuli such as poems. Therefore, even with the poem's structure, rhyme and rhythm, there appears to be features that differentiates music from structured prose regarding learning.

Vanstone and Cuddy [61] followed up this work with a battery of tests that parallel those they employed with moderate stage AD patients, and gather results that opposed those from Cuddy and Duffin [65], Vanstone et al. [60], and Samson et al. (2009). In Vanstone and Cuddy [61], patients showed significantly worse performance on anterograde semantic musical memory tasks. Nonetheless, a close examination of the data revealed great variability in performance across AD patients, indicating that, cognitive abilities become more heterogeneous and difficult to generalize at the later stages of the disease. This important variability may also be a marker of other cognitive functions loss that may greatly impair the participation to such protocols (familiarity with the examiners' faces resulting in iterative questioning, attention fluctuations, etc.).

Finally Baird, Umbach, and Thompson [66] reported surprising learning ability in AD patients. The authors reported the case of a severe AD non-musician with ability to learn a new song without lyrics. After regular exposure to the song for a period of two weeks, the patient was able to hum along the song with the help of an experimenter. As surprising as results may be, the authors acknowledge the possibility of their patient exceptional ability to synchronize with the experimenter during the learning phase, rather than providing a complete proof of new learning. However, after the two weeks of exposure, he was spontaneously able to hum the song, demonstrating free recall. This case provides supplementary evidence to the preservation of the Music Recognition Units (Fig. 1), as the lyrics were not recalled.

#### *Semantic Musical Memory Versus Semantic Verbal Memory*

Cuddy et al. [40] reported the latest group study on severe AD patients' musical memory, showing varying results depending on the nature of the memory tasks. Patients performed the same tasks as those from the mild and moderate stage groups. Their

performance on unfamiliar words or melodies judgment task, or on production of unfamiliar words, were significantly inferior to the controls, whereas performance for familiar words or melodies were significantly better, despite not being as high as mild and moderate stage AD patients.

These observations suggest that some long-term musical memory abilities, including semantic and procedural musical memories, are resistant to the AD pathology, as opposed to episodic musical memory or verbal semantic memory. Nevertheless, being able to use procedural memory to play an instrument at the later AD stages is not that surprising considering the areas of the brain that are at stake in playing a piece learned by heart (inferior-posterior areas such as basal ganglia or cerebellum). Indeed, these areas are well preserved even at these stages. However, results on anterograde semantic memory allow thinking that when a patient feels familiar with a recently learned musical excerpt or can reproduce a newly learned melody on an instrument, a new representation has been successfully encoded, stored, and retrieved from long-term musical memory. What, therefore, are the neural substrates underpinning these new representations? Furthermore, why can some long-term musical memories, as opposed to other kinds of musical memories and long-term verbal memories, be successfully formed and retrieved? The following brain imaging paradigms might provide pieces of an answer and clarify the neural components responsible for the preserved and lost musical memory processes in AD patients across all stages of the pathology.

## **DISCUSSION AND PERSPECTIVES**

### *Contribution of Neuroimaging Results*

Both structural and functional neuroimaging data could complement the conceptual and behavioral mechanisms underpinning musical memory. To our knowledge, any research had directly studied the functional activations of musical memories on AD patients until an advanced stage. By comparing the AD anatomic pathogenesis (for review, see Veitch et al. [52]) with the functional activations of various long-term musical memories, we should be able to explain the peculiar pathological progression of long-term musical memories in AD patients across all stages. An important literature exists concerning the exploration of musical cognition [18, 70–74] with neuroimaging methods. However, experimental works specifically focusing on musical memory are

much scarcer [75–77] and mainly done in healthy subjects. We emphasize the complementary results of four neuroimaging studies allowing assumptions on the underlying cerebral substrates organization of episodic and semantic memories and verbal and musical memories and their dissociations.

First, the brain imaging study led by Platel et al. provides a possible neural explanation uncovering the dissociation between semantic and episodic musical memories [20]. They proposed at healthy non-musician subjects two tasks (one episodic and one semantic musical memory task) in the PET scan. The authors highlighted activation of bilateral middle and superior frontal gyri and the precuneus for the episodic musical memory task, while the semantic musical memory task recruited bilateral medial and orbital frontal cortex, the left angular gyrus, and the left anterior middle temporal gyrus. These activations are consistent with the idea of one specific brain network existing for musical memory, rather than specialized networks engaged for each kind of long-term musical memory. Schwindt and Black follow up this experiment with a meta-analysis, and find similar activated neural networks [78].

The conceptual and behavioral dissociation between semantic musical verbal memories discussed in aforementioned studies is another important distinction, between language and music, which has gathered significant interest in the field [79–83]. This led Isabelle Peretz [16, 17] to develop a cognitive model showing that semantic musical memory, by recruiting bilateral temporal and prefrontal lobe activations, engages a much larger neural network than verbal semantic memory does. As Isabelle Peretz suggests, we argue that this distributed nature of the substrates that are responsible for musical semantic memory across brain structures could be one factors explaining AD preserved semantic musical memory, in contrast to the vulnerability of their semantic verbal memories. Johnson et al. [38] confirmed this claim. They performed voxel-based morphometry (hereafter VBM) on all subject groups. The authors found a positive correlation between musical semantic memory performance (familiar melody pitch error detection task) and volume of the bilateral inferior and superior temporal gyri, and bilateral temporal poles. However, higher performance on the verbal semantic memory test (title recall task) correlated with greater volume in the bilateral inferior and middle temporal gyri, bilateral temporal poles, right frontal cortex, right inferior frontal gyrus (pars triangularis), and the hippocampus. Although some regions do overlap,

a certain anatomical dissociation exists, further supporting the conceptual and behavioral dissociation between semantic musical memory and semantic verbal memory.

Groussard et al. propose a paradigm that dissociates the neural substrates of musical semantic memory and verbal semantic memory with functional magnetic resonance imaging (fMRI) [84]. Based on four tasks, neural imaging revealed for healthy non-musicians participants that both semantic verbal and semantic musical processes recruited the left inferior frontal and posterior middle temporal cortices. Semantic musical material however recruited the superior temporal gyrus bilaterally, while semantic verbal material the left middle and inferior gyri (Fig. 2). Thus, the implication of a larger and bilateral network for musical semantic memory is a possible explanation for their relative preservation in patients. These particular structures recruited during the semantic musical memory tasks are most of the time those that are later reached by the AD pathology [85].

Jacobsen et al. [86] have proposed to compare the functional activation of healthy controls participants with patients suffering from cerebral atrophy in a long-term semantic musical memory task, to investigate brain areas responsible for long-term semantic musical memory and thus to understand why this function is preserved even in advanced AD patients. One hour before the 7T fMRI brain scanning, controls were presented with a series of unfamiliar melodies. During the scan, they were presented with an assortment of three kinds of melodies: familiar, recently heard, and completely novel. MRI scan subtraction of the recently learned music with the familiar music allowed to conclude that “semantic” musical memory task recruits significant activation in the caudal anterior cingulate and the ventral pre-supplementary motor areas. Neuroimaging of AD patients revealed a grey matter atrophy in the temporal, inferior parietal cortex, and the precuneus. No overlap was found between atrophied brain regions in AD patients and those associated with the musical recognition task in controls. In other words, this study provides a possible physiological explanation for the partial preservation of semantic musical memory in AD: the neural substrates that underpin their function would be targeted later in the AD pathogenesis.

Current neuroimaging data on long-term musical memories provides clues into the neural substrates responsible for long-term musical memories preservation in AD patients. It is nonetheless important to

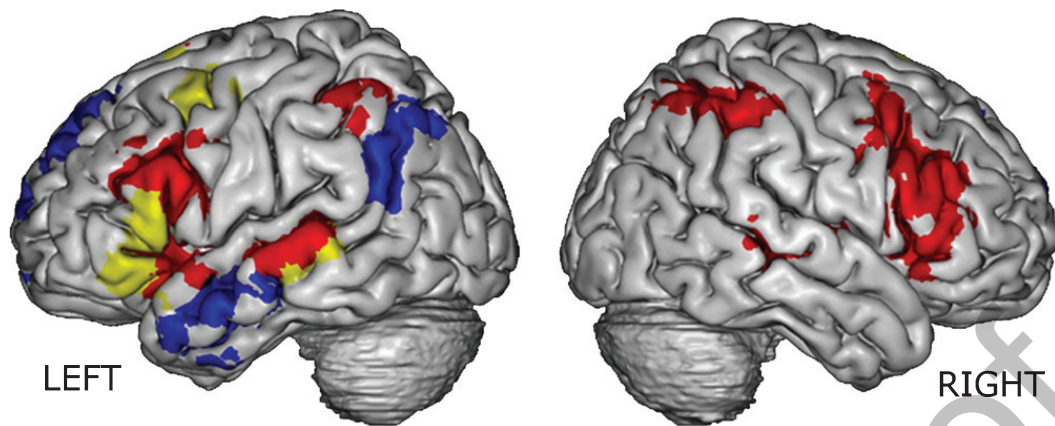


Fig. 2. Results obtained by Groussard et al. [85]. Activation in the musical semantic contrast (in red), verbal semantic contrast (in blue) and conjunction analysis (in yellow) of musical semantic versus musical reference and verbal semantic versus verbal reference.

acknowledge the limitations of neuroimaging data. The differences in structure among each study's behavioral paradigm could lead to recruitment of different neural substrates, and thereby activations of different brain regions. For example, although we have attempted to make conceptual and behavioral distinctions between the different kinds of musical memories, the memory retrieval tasks sometimes recruit both episodic and semantic mechanisms. In addition, while many semantic musical memories are effortlessly recognized, the data gathered from PET and fMRI indicate regions of higher metabolic activity that in turn are needed for deliberate and effortful cognitive processes. Therefore, these limitations and imprecisions emphasize the necessity for further investigations and clarifications of the mechanisms that underpin musical memories in AD patients with researches including AD patients with functional and structural neuroimaging investigation after learning phase of new song to identify cerebral areas permitted to encoded ones.

#### *Limitations and Issues of the Literature*

Overall, a couple of limitations can be brought up while studying musical memory in AD, which may account for the discrepancies among studies.

First, studies may rely on different theoretical basis. In the introduction, we gathered information from the literature in order to set up a coherent and inclusive theoretical framework of musical memory. To bypass this limitation, we defined and circumscribed memory systems involved in music processing regarding tasks used to evaluate them, and interpreted results according to this theoretical view. To our knowledge, no prior establishment of a

rigorous theoretical background had been proposed regarding musical memory, and even if ours might be challenged, it is coherent with the recent memory literature and classical models, as well as results from the literature we presented. As such, it allows us to set the path for a more cohesive and inclusive way of studying musical memory for both AD patients and the general population.

From this perspective, episodic musical memory can be tested using humming, singing, or playing on an instrument a song that has been presented previously. Another evaluation way would be to propose a forced choice between two very similar pieces among which one has been previously played for the first time, referring to the retrieving sounds ability with their structural organization from a one-time event memory.

On the other hand, semantic musical memory, stripped away from its specific playing context (i.e., played with different instruments, or in a different key), can be revealed through the sense of familiarity or recognition of a musical piece. The contextual verbal information surrounding the piece are not musical memory per se, but verbal attributes attached to the music. Moreover, the two dimensions of semantic memory are to be contrasted: while retrograde musical semantic memory is well known to be resistant to AD, anterograde musical semantic memory should also be functional, but may rely on still unclear mechanisms. As promising clues, an important number of repetition (4 or more), incident encoding (without learning instruction) and pleasant settings seem to be the conditions in which new learning could be possible even at severe AD stage.

Finally, procedural memory can be evaluated by asking to play a song on a known instrument,

either from memory or by reading/playing from ear. Whether memorized by heart or read, playing the music also involves a decoding process. However, playing a song from memory is a “pure” form of procedural memory retrieval.

Another limitation is the way most neuropsychological assessments are carried out. Using classical encoding/retrieval paradigms for testing musical memory in AD, especially in the latter stages, seems to have many limitations. Primarily, due to massive verbal memory impairments, testing musical memory with typical yes/no answers (or any other verbal only retrieval assessment) is challenging. Most of the time, patients are not comfortable with verbal production, so that assessing linguistic answer only does not provide enough information. Most AD patients at a late stage of the disease have speech impairments, which brings the necessity to revisit the way retrieval is assessed. Few studies have tried to investigate possibilities of adding behavioral cues, such as facial mimics or humming, with results showing a wider range of answers [87] along with further possibilities of investigating the answers. Moreover, carefully designed scales and double quotation may reduce the possibility of subjective assessment, and provide further evidence of preserved cognitive capacities in AD patients at a late stage, especially regarding music but also other forms non-verbal information learning.

### *Theoretical and Clinical Perspectives*

In this review, important differences have been pointed out between studies regarding the AD patients included (number of patients, disease severity, socio-cultural level, and musical expertise), the processes studied and methods used (tasks, nature of the musical material used). The most consistent element is the noticeable strength of musical semantic memory mechanisms in AD patients, even at a severe stage. However, what was even more remarkable is the partial yet documented preservation of semantic memory encoding. This would suggest that the activation and mobilization of semantic musical memories, both retrograde and anterograde, is still possible regardless of the stage and should be prioritized for therapies. More work ought to be done to understand the disease pathogenesis and why some brain networks are preferentially spared, or targeted. Moreover, could engagement in tasks that activate the preserved brain areas of AD patients help to maintain not only the functions of those regions, but also other

regions? Many papers suggest that musical training results in increased grey matter volume in some cortical regions and increased plasticity [88, 89], but does this truly delay the onset of the disease and promote better cognitive aging? Further research should seek to uncover this mechanism, and if any neural relationships exist with the partial preservation of semantic musical memory observed in AD.

It is also important to note that most of the current studies draw conclusions about musical memory abilities based on behavioral tasks (as mentioned above) that only test the retrieval stage. Although it is logical to verify the proper functioning of a system based on the quality of its final product, the same cannot be said when the final product is impaired: The deficits in episodic musical memory of AD patients does not mean that the whole processing system is impaired; there may well be solely encoding, storage, or retrieval deficits. Further work should seek to dissociate each step of the construction of musical memory to determine the neural mechanism that underpin each of them, and which one is first to be responsible for the impairment of episodic musical memories in AD patients. Furthermore, current semantic musical memory studies often assess retrograde musical memory, that is, correspond to the ability to have a sense of familiarity for well-known songs before the onset of the AD pathology. Further investigations should be done on severe stage AD patients' ability to encode new semantic musical memories thanks to the sense of familiarity. It might then become interesting to compare the neural substrates recruited when retrieving music well-known before the disease, and music tunes learnt after the onset of the disease, to determine whether similar or different networks are engaged in semantic musical memory encoding, storage, and retrieval.

Many studies have also explored the strong associations between verbal and musical memory abilities in order to reveal the potential of music to be used as a mnemonic proxy to both decrease the difficulties of verbal learning, and increase the ability to retrieve otherwise inaccessible verbal semantic or even episodic memories [90–95]. Some authors suggest that it merely provides an arousal effect, heightening our attention and priming our perceptual systems to encode and store the memories with more precision. However, this would suggest that any arousal means would have the same end, but it seems to be inaccurate: musically accompanied text is better

retained than associated with non-musical sound or video [96].

The same can be said about the effect of emotions (especially pleasant emotions) on the musical information retention, which could explain why new musical information encoding would be facilitated [67, 92, 93]. The emotional factor is yet frequently put forward to explain the benefits of musical interventions in AD literature, as well as other dementias [4–7]. Therefore, more work is definitely needed to understand the relationship between emotions and musical memory, and would provide the key to understand discrepancies between research works and fieldwork regarding musical memory. However, using music in experimental conditions may dispossess it of the emotions it conveys, which is one of its most important dimension [72, 97], and can largely influence memories attached to it [67]. To fix that important issue, alternative ways of testing music memory in more ecological settings should be developed to encompass every parameter of music listening, including emotions.

Through this review, we focused on AD, as the literature regarding other dementias or other neurological pathologies is scarcer, and could be the topic of another review by itself. However, work on semantic dementia [98–101] and frontotemporal dementia [99, 102, 103] continue to emerge, and may provide additional proofs to get a better understanding of music processing for both the general population and patients suffering from neurological diseases.

Further investigations are also required to understand the preservation of technical knowledge related to music from experts (such as music theory, perfect pitch, rhythm reading, or finding the key to a piece). Although some studies show no effect of expertise in musical semantic memory [40], investigating music abilities that need both low and high expertise may be an interesting way of investigating musical knowledge's effect on musical memory.

The studies' results gathered in this literature review not only provide information on the neuropsychological underpinnings of musical memory in AD patients, but also a better understanding of how to develop greater cognitive stimulation techniques for patients based on their preserved semantic musical memories. To deepen this understanding, we need to continue seeking more information on the neural underpinnings of musical memories in

both healthy subjects and AD patients, notably on a physiological level. Peck et al. begin to scrap the surface by observing a triangular interaction between music's ability to enhance the default network connectivity, dopaminergic projections, and regulation of the autonomic nervous system [104]. One could wonder if this ability to globally activate brain regions and the vascular system is unique to music, or if we could develop other methods that can stimulate similar mechanisms. Either way, we can wonder if these interventions, musical or not, before or after AD diagnosis, have a long-term effect on slowing the progression of the pathology, or strengthening the brain against the onset of the disease [105–107].

The numerous clinical case and group studies show us that for the majority of AD patients, both anterograde and retrograde semantic musical memory is still working partially. Thus, even though the literature is not always consensual, there are a few directions that can be useful for the health care professionals. First, on the mild and moderate stage of AD, semantic musical memory seems to be relatively well preserved, and can therefore provide an anchor for care. Indeed, valorization of patients is often a pillar of care for people with AD, and can be eased with participatory arts activities [108]. Therefore, using preserved semantic memory as a way to put patients in a situation of success can be easily achieved. By gathering information about patients' tastes, it is possible to easily set up an activity where they can comment and evoke autobiographical memories about music or songs for example. During the AD severe stage, it becomes harder to find activities that are both suitable to patients and trigger positive emotions and behaviors. Music, however, can reach both these goals when correctly used. In this review, we have highlighted the possibility of some music memory systems' preservation in AD. As a result, relying upon semantic memory and creating a sense of familiarity seem to be the two most beneficial options whenever trying to use music with patients at severe stage of AD. Although traditional explicit testing is not suitable, behavioral cues provide enough evidence (as different or reliable may they be depending on the study) to promote the use of music in AD to create learning of new information [67, 92, 94]. It can also provide a concrete example to discuss the perception that is sometimes carried by people caring for AD patients that their interventions are useless, because immediately forgotten. Thus, this

partial musical memory preservation may contribute to change care professionals' and even family caregivers' attitude toward AD, by focusing on preserved learning capabilities rather than deficits.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Camille Chapot for reviewing the English phrasing and Caroline Mauger for her contribution in a first French draft. We are grateful to the reviewers for helpful comments regarding this manuscript. Tyler Chan and Renaud Coppalle were respectively supported by summer research grant of Chicago University and Normandy Region PhD grant.

## DISCLOSURE STATEMENT

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/18-0474r2>).

## REFERENCES

- [1] Beatty WW, Zavadil KD, Bailly RC, Rixen GJ (1988) Preserved musical skill in a severely demented patient. *Int J Clin Neuropsychol* **10**, 158-164.
- [2] Crystal HA, Grober E, Masur D (1989) Preservation of musical memory in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **52**, 1415-1416.
- [3] Neugroschl J, Wang S (2011) Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment across the spectrum of disease severity. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med* **78**, 596-612.
- [4] Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, Trabucchi M (2008) Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **22**, 158-162.
- [5] Herholz SC, Herholz RS, Herholz K (2013) Non-pharmacological interventions and neuroplasticity in early stage Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* **13**, 1235-1245.
- [6] Tomaino CM (2013) Meeting the complex needs of individuals with dementia through music therapy. *Music Med* **5**, 234-241.
- [7] Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, Numminen A, Kurki M, Johnson JK, Rantanen P (2014) Cognitive, emotional, and social benefits of regular musical activities in early dementia: Randomized controlled study. *Gerontologist* **54**, 634-650.
- [8] Chu H, Yang C-Y, Lin Y, Ou K-L, Lee T-Y, O'Brien AP, Chou K-R (2014) The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: A randomized controlled study. *Biol Res Nurs* **16**, 209-217.
- [9] Samson S, Clément S, Narme P, Schiaratura L, Ehrlé N (2015) Efficacy of musical interventions in dementia: Methodological requirements of nonpharmacological trials. *Ann N Y Acad Sci* **1337**, 249-255.
- [10] Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M (2003) Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* **58**, 249-255.
- [11] Sanders A, Verghese J (2007) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *Res Pract Alzheimers Dis* **12**, 54-58.
- [12] Balbag MA, Pedersen NL, Gatz M (2014) Playing a musical instrument as a protective factor against dementia and cognitive impairment: A population-based twin study. *Int J Alzheimers Dis* **2014**, 836748.
- [13] Tulving E (1972) Episodic and semantic memory. *Organ Mem* **1**, 381-403.
- [14] Tulving E (1985) How many memory systems are there? *Am Psychol* **40**, 385-398.
- [15] Van Hedger SC, Heald SL, Nusbaum HC (2018) Long-term pitch memory for music recordings is related to auditory working memory precision. *Q J Exp Psychol (Hove)* **71**, 879-891.
- [16] Peretz I, Gosselin N, Belin P, Zatorre RJ, Plailly J, Tillmann B (2009) Music lexical networks: The cortical organization of music recognition. *Ann NY Acad Sci* **1169**, 256-265.
- [17] Peretz I, Coltheart M (2003) Modularity of music processing. *Nat Neurosci* **6**, 688-691.
- [18] Patel AD (2013) Sharing and nonsharing of brain resources for language and music. In *Language, Music, and the Brain*, Arbib M, ed. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 329-355.
- [19] Platel H, Groussard M (2010) La mémoire sémantique musicale: Apport des données de la neuropsychologie clinique et de la neuro-imagerie fonctionnelle. *Rev Neuropsychol* **2**, 61-69.
- [20] Platel H, Baron JC, Desgranges B, Bernard F, Eustache F (2003) Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *Neuroimage* **20**, 244-256.
- [21] Bruce V, Young A (1986) Understanding face recognition. *Br J Psychol* **77** (Pt 3), 305-327.
- [22] Koelsch S, Siebel WA (2005) Towards a neural basis of music perception. *Trends Cogn Sci* **9**, 578-584.
- [23] Spaniol J, Davidson PSR, Kim ASN, Han H, Moscovitch M, Grady CL (2009) Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia* **47**, 1765-1779.
- [24] Winocur G, Moscovitch M (2011) Memory transformation and systems consolidation. *J Int Neuropsychol Soc* **17**, 766-780.
- [25] Dudai Y, Karni A, Born J (2015) The consolidation and transformation of memory. *Neuron* **88**, 20-32.
- [26] Foster NA, Valentine ER (2001) The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. *Exp Aging Res* **27**, 215-228.
- [27] Conway MA (2001) Sensory-perceptual episodic memory and its context: Autobiographical memory. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* **356**, 1375-1384.
- [28] Hirst W, Manier D (2008) Towards a psychology of collective memory. *Memory* **16**, 183-200.
- [29] Penfield W, Milner B (1958) Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch Neurol Psychiatry* **79**, 475-497.

- [30] Berthoz A (1993) *Multisensory control of movement*, Oxford University Press.
- [31] Graf P, Schacter DL (1985) Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **11**, 501-518.
- [32] Henson RN, Gagnepain P (2010) Predictive, interactive multiple memory systems. *Hippocampus* **20**, 1315-1326.
- [33] Nadel L, Hardt O (2011) Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* **36**, 251-273.
- [34] Henke K (2010) A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci* **11**, 523-532.
- [35] Patel B, Perera M, Pendleton J, Richman A, Majumdar B (2014) Psychosocial interventions for dementia: From evidence to practice. *Adv Psychiatr Treat* **20**, 340-349.
- [36] Beard RL (2012) Art therapies and dementia care: A systematic review. *Dementia* **11**, 633-656.
- [37] Omar R, Hailstone JC, Warren JDJE, Crutch SJ, Warren JDJE (2010) The cognitive organization of music knowledge: A clinical analysis. *Brain* **133**, 1200-1213.
- [38] Johnson JK, Chang CC, Brambati SM, Migliaccio R, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Janata P (2011) Music recognition in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* **24**, 74-84.
- [39] Hsieh S, Hornberger M, Piguet O, Hodges JR (2011) Neural basis of music knowledge: Evidence from the dementias. *Brain* **134**, 2523-2534.
- [40] Cuddy LL, Duffin JM, Gill SS, Brown CL, And RS, Vanstone AD (2012) Memory for melodies and lyrics in Alzheimer's disease. *Music Percept* **29**, 479-491.
- [41] Vanstone AD, Sikka R, Tangness L, Sham R, Garcia A, Cuddy LL (2012) Episodic and semantic memory for melodies in Alzheimer's disease. *Music Percept* **29**, 501-507.
- [42] Kerer M, Marksteiner J, Hinterhuber H, Mazzola G, Kemmler G, Bliem HR, Weiss EM (2013) Explicit (semantic) memory for music in patients with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Exp Aging Res* **39**, 536-564.
- [43] Basaglia-Pappas S, Laterza M, Borg C, Richard-Mornas A, Favre E, Thomas-Antérion C (2013) Exploration of verbal and non-verbal semantic knowledge and autobiographical memories starting from popular songs in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics* **25**, 785-795.
- [44] Halpern AR, O'Connor MG (2000) Implicit memory for music in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **14**, 391-397.
- [45] Quoniam N, Ergis A-M, Fossati P, Peretz I, Samson S, Sarazin M, Allilaire J-F (2003) Implicit and explicit emotional memory for melodies in Alzheimer's disease and depression. *Ann N Y Acad Sci* **999**, 381-4.
- [46] Moussard A, Bigand E, Clément S, Samson S (2008) Préservation des apprentissages implicites en musique dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol* **18**, 127-152.
- [47] Ménard MC, Belleville S (2009) Musical and verbal memory in Alzheimer's disease: A study of long-term and short-term memory. *Brain Cogn* **71**, 38-45.
- [48] Campanelli A, Rendace L, Parisi F, D'Antonio F, Imbriano L, de Lena C, Trebbastoni A (2016) Musical cognition in Alzheimer's disease: Application of the Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Ann N Y Acad Sci* **1375**, 28-37.
- [49] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [50] Reisberg B, Jamil IA, Khan S, Monteiro I, Torossian C, Ferris S, Sabbagh M, Gauthier S, Auer S, Shulman MB, Kluger A, Franssen E, Wegiel J (2011) Staging dementia. In *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*, ed 3, Abou-Saleh MT, Katona C, Kumar A, eds. John Wiley & Sons, Chichester, pp. 162-169.
- [51] Golden HL, Clark CN, Nicholas JM, Cohen MH, Slattery CF, Paterson RW, Foulkes AJM, Schott JM, Mummery CJ, Crutch SJ, Warren JD (2017) Music perception in dementia. *J Alzheimers Dis* **55**, 933-949.
- [52] Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ (2019) Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement* **15**, 106-152.
- [53] Zajonc RB (1980) Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *Am Psychol* **35**, 151-175.
- [54] Esiri MM, Pearson RCA, Powell TPS (1986) The cortex of the primary auditory area in Alzheimer's disease. *Brain Res* **366**, 385-387.
- [55] Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD, Morrison JH (1987) Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: A quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* **7**, 1799-1808.
- [56] Geula C, Mesulam MM (1996) Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* **6**, 165-177.
- [57] Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP (2012) The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**, a006171-a006171.
- [58] Beatty WW, Winn P, Adams RL, Allen EW, Wilson DA, Prince JR, Olson KA, Dean K, Littleford D (1994) Preserved cognitive skills in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* **51**, 1040-1046.
- [59] Bartlett JC, Halpern AR, Dowling WJ (1995) Recognition of familiar and unfamiliar melodies in normal aging and Alzheimer's disease. *Mem Cognit* **23**, 531-546.
- [60] Vanstone AD, Cuddy LL, Duffin JM, Alexander E (2009) Exceptional preservation of memory for tunes and lyrics: Case studies of amusia, profound deafness, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **1169**, 291-294.
- [61] Vanstone AD, Cuddy LL (2009) Musical memory in Alzheimer disease. *Aging Neuropsychol Cogn* **17**, 108-128.
- [62] Samson S, Baird A, Moussard A, Clément S (2012) Does pathological aging affect musical learning and memory? *Music Percept* **29**, 493-500.
- [63] Polk M, Kertesz A (1993) Music and language in degenerative disease of the brain. *Brain Cogn* **22**, 98-117.
- [64] Beatty WW, Rogers CL, Rogers RL, English S, Testa JA, Orbelo DM, Wilson DA, Ross ED (1999) Piano playing in Alzheimer's disease: Longitudinal study of a single case. *Neurocase* **5**, 459-469.
- [65] Cuddy LL, Duffin J (2005) Music, memory, and Alzheimer's disease: Is music recognition spared in dementia, and how can it be assessed? *Med Hypotheses* **64**, 229-235.

- [66] Baird A, Umbach H, Thompson WF (2017) A nonmusician with severe Alzheimer's dementia learns a new song. *Neurocase* **23**, 36-40.
- [67] Samson S, Dellacherie D, Platel H (2009) Emotional power of music in patients with memory disorders: Clinical implications of cognitive neuroscience. *Ann N Y Acad Sci* **1169**, 245-255.
- [68] Fornazzari L, Castle T, Nadkarni S, Ambrose M, Miranda D, Apanasiewicz N, Phillips F (2006) Preservation of episodic musical memory in a pianist with Alzheimer disease. *Neurology* **66**, 610-611.
- [69] Cowles A, Beatty WW, Nixon SJ, Lutz LJ, Paulk J, Paulk K, Ross ED (2003) Musical skill in dementia: A violinist presumed to have Alzheimer's disease learns to play a new song. *Neurocase* **9**, 493-503.
- [70] Zatorre RJ (2003) Neural specializations for tonal processing. In *The Cognitive Neuroscience of Music*, Peretz I, Zatorre RJ, eds. Oxford University Press, pp. 231-246.
- [71] Limb CJ (2006) Structural and functional neural correlates of music perception. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* **288**, 435-446.
- [72] Koelsch S (2014) Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci* **15**, 170-180.
- [73] Janata P (2015) Neural basis of music perception. *Handb Clin Neurol* **129**, 187-205.
- [74] Reybrouck M, Vuust P, Brattico E (2018) Brain connectivity networks and the aesthetic experience of music. *Brain Sci* **8**, 107-121.
- [75] Schulze K, Koelsch S (2012) Working memory for speech and music. *Ann N Y Acad Sci* **1252**, 229-236.
- [76] Saito Y, Ishii K, Sakuma N, Kawasaki K, Oda K, Mizusawa H (2012) Neural substrates for semantic memory of familiar songs: Is there an interface between lyrics and melodies? *PLoS One* **7**, e46354.
- [77] Freitas C, Manzato E, Burini A, Taylor MJ, Lerch JP, Anagnostou E (2018) Neural correlates of familiarity in music listening: A systematic review and a neuroimaging meta-analysis. *Front Neurosci* **12**, 686.
- [78] Schwindt GC, Black SE (2009) Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: A quantitative meta-analysis. *Neuroimage* **45**, 181-190.
- [79] Assal G (1973) [Wernicke's aphasia without amusia in a pianist]. *Rev Neurol (Paris)* **129**, 251-255.
- [80] Lechevalier B, Eustache F, Rossa Y (1985) *Les troubles de la perception de la musique d'origine neurologique*, Masson, Paris.
- [81] Signoret JL, van Eeckhout P, Poncet M, Castaigne P (1987) [Aphasia without amusia in a blind organist. Verbal alexia-agraphia without musical alexia-agraphia in braille]. *Rev Neurol (Paris)* **143**, 172-181.
- [82] Peretz I (1996) Can we lose memory for music? A case of music agnosia in a nonmusician. *J Cogn Neurosci* **8**, 481-496.
- [83] Ettlinger M, Margulis EH, Wong PCM (2011) Implicit memory in music and language. *Front Psychol* **2**, 211.
- [84] Groussard M, Rauchs G, Landeau B, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Platel H (2010) The neural substrates of musical memory revealed by fMRI and two semantic tasks. *Neuroimage* **53**, 1301-1309.
- [85] Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézenge F, Poline JB, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC (2008) Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 60-71.
- [86] Jacobsen JH, Stelzer J, Fritz TH, Chételat G, La Joie R, Turner R (2015) Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain* **138**, 2438-2450.
- [87] Groussard M, Mauger C, Platel H (2013) Musical long-term memory throughout the progression of Alzheimer disease. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* **11**, 99-109.
- [88] Groussard M, La Joie R, Rauchs G, Landeau B, Chételat G, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Platel H (2010) When music and long-term memory interact: Effects of musical expertise on functional and structural plasticity in the hippocampus. *PLoS One* **5**, e13225.
- [89] Groussard M, Viader F, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Platel H (2014) The effects of musical practice on structural plasticity: The dynamics of grey matter changes. *Brain Cogn* **90**, 174-180.
- [90] Prickett CA, Smoore R (1991) The use of music to aid memory of Alzheimer's patients. *J Music Ther* **28**, 101-110.
- [91] Wallace WT (1994) Memory for music: Effect of melody on recall of text. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **20**, 1471-1485.
- [92] Simmons-Stern NR, Budson AE, Ally BA (2010) Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **48**, 3164-3167.
- [93] Simmons-Stern NR, Deason RG, Brandler BJ, Frustace BS, O'Connor MK, Ally BA, Budson AE (2012) Music-based memory enhancement in Alzheimer's disease: Promise and limitations. *Neuropsychologia* **50**, 3295-3303.
- [94] Moussard A, Bigand E, Belleville S, Peretz I (2014) Learning sung lyrics aids retention in normal ageing and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* **24**, 894-917.
- [95] Baird A, Samson S, Miller L, Chalmers K (2017) Does music training facilitate the mnemonic effect of song? An exploration of musicians and nonmusicians with and without Alzheimer's dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* **39**, 9-21.
- [96] Palisson J, Roussel-Baclet C, Maillet D, Belin C, Ankri J, Narme P (2015) Music enhances verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* **37**, 503-517.
- [97] Gedek B (1977) [Mycoses. Pathogenicity and diagnosis of dermatophytes, yeasts and molds]. In *Fortschritte der Medizin*. Oxford University Press, pp. 815-822.
- [98] Hailstone JC, Omar R, Warren JD (2009) Relatively preserved knowledge of music in semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 808-809.
- [99] Omar R, Henley SMD, Bartlett JW, Hailstone JC, Gordon E, Sauter DA, Frost C, Scott SK, Warren JD (2011) The structural neuroanatomy of music emotion recognition: Evidence from frontotemporal lobar degeneration. *Neuroimage* **56**, 1814-1821.
- [100] Weinstein J, Koenig P, Gunawardena D, McMillan C, Bonner M, Grossman M (2011) Preserved musical semantic memory in semantic dementia. *Arch Neurol* **68**, 248-250.
- [101] Warren JD (2011) Music and semantic dementia. *Arch Neurol* **68**, 1089.
- [102] Geroldi C, Metitieri T, Binetti G, Zanetti O, Trabucchi M, Frisoni GB (2000) Pop music and frontotemporal dementia. *Neurology* **55**, 1935-1936.
- [103] Downey LE, Blezat A, Nicholas J, Omar R, Golden HL, Mahoney CJ, Crutch SJ, Warren JD (2013) Mentalising music in frontotemporal dementia. *Cortex* **49**, 1844-1855.

- [104] Peck KJ, Girard TA, Russo FA, Fiocco AJ (2016) Music and memory in Alzheimer's disease and the potential underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* **51**, 949-959.
- [105] Fauvel B, Groussard M, Eustache F, Desgranges B, Platel H (2013) Neural implementation of musical expertise and cognitive transfers: Could they be promising in the framework of normal cognitive aging? *Front Hum Neurosci* **7**, 693.
- [106] Fauvel B, Groussard M, Mutlu J, Arenaza-Urquijo EM, Eustache F, Desgranges B, Platel H (2014) Musical practice and cognitive aging: Two cross-sectional studies point to phonemic fluency as a potential candidate for a use-dependent adaptation. *Front Aging Neurosci* **6**, 227.
- [107] Cantou P, Platel H, Desgranges B, Groussard M (2018) How motor, cognitive and musical expertise shapes the brain: Focus on fMRI and EEG resting-state functional connectivity. *J Chem Neuroanat* **89**, 60-68.
- [108] Sauer PE, Fopma-Loy J, Kinney JM, Lokon E (2016) "It makes me feel like myself": Person-centered versus traditional visual arts activities for people with dementia. *Dementia* **15**, 895-912.

Corrected Proof

Annexe 5 : Article co-écrit : Do Musicians Have better Mnemonic and Executive Performance Than Actors?  
Influence of Regular Musical or Theater Practice in Adults and in the Elderly



# Do Musicians Have Better Mnemonic and Executive Performance Than Actors? Influence of Regular Musical or Theater Practice in Adults and in the Elderly

Mathilde Groussard\*, Renaud Coppalle, Thomas Hinault and Hervé Platel

UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Normandie Université, Caen, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Marta Olivetti Belardinelli,  
Sapienza University of Rome, Italy

### Reviewed by:

Natasha Sigala,  
Brighton and Sussex Medical School,  
United Kingdom

Alexandra Parbery-Clark,  
Swedish Neuroscience Institute (SNI),  
Swedish Medical Center,  
United States

### \*Correspondence:

Mathilde Groussard  
mathilde.groussard@unicaen.fr;  
groussard@cyceron.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Cognitive Neuroscience,  
a section of the journal  
Frontiers in Human Neuroscience

Received: 30 April 2020

Accepted: 18 August 2020

Published: xx August 2020

### Citation:

Groussard M, Coppalle R,  
Hinault T and Platel H (2020) Do  
Musicians Have Better Mnemonic  
and Executive Performance Than  
Actors? Influence of Regular Musical  
or Theater Practice in Adults  
and in the Elderly.  
Front. Hum. Neurosci. 14:557642.  
doi: 10.3389/fnhum.2020.557642

The effects of musical practice on cognition are well established yet rarely compared with other kinds of artistic training or expertise. This study aims to compare the possible effect of musical and theater regular practice on cognition across the lifespan. Both of these artistic activities require many hours of individual or collective training in order to reach an advanced level. This process requires the interaction between higher-order cognitive functions and several sensory modalities (auditory, verbal, visual and motor), as well as regular learning of new pieces. This study included participants with musical or theater training, and healthy controls matched for age (18–84 years old) and education. The objective was to determine whether specific expertise in these activities had an effect on cognition across the lifespan, and a protective influence against undesirable cognitive outcomes associated with aging. All participants underwent a battery of cognitive tasks that evaluated processing speed, executive function, fluency, working memory, verbal and visual long-term memories, and non-verbal reasoning abilities. Results showed that music and theater artistic practices were strongly associated with cognitive enhancements. Participants with musical training were better in executive functioning, working memory and non-verbal reasoning, whereas participants with regular acting practice had better long-term verbal memory and fluency performance. Thus, taken together, results suggest a differential effect of these artistic practices on cognition across the lifespan. Advanced age did not seem to reduce the benefit, so future studies should focus on the hypothetical protective effects of artistic practice against cognitive decline.

**Keywords:** music, theater, practice, cognition, aging, lifespan

## INTRODUCTION

Without a doubt, musical practice has become a model for the study of neuroplasticity in cognitive neuroscience over the past 20 years (Altenmüller, 2008; Schlaug, 2015). It is now accepted that musical expertise leads to cerebral reorganizations resulting in changes in the brain anatomy of regions engaged during formal music learning, such as motor (Wan and Schlaug, 2010), auditory perception (Parbery-Clark et al., 2013; Bidelman and Alain, 2015; Zendel et al., 2019) and memory areas (Groussard et al., 2010, 2014; Fauvel et al., 2013). Musical practice also influences cognitive

115 functioning, involving better performance on tasks that directly  
116 call upon skills explicitly learned during formal music learning  
117 (*near transfers*) but also with an effect on general cognitive  
118 functions (*far transfers*) in musicians (Fauvel et al., 2013;  
119 Schellenberg and Weiss, 2013; Schlaug, 2015). Studies reported  
120 better performance for musicians compared to non-musicians  
121 mainly in executive functioning, notably working memory,  
122 flexibility and verbal fluency (Degé et al., 2011; Criscuolo et al.,  
123 2019).

124 Some authors suggested that beyond musical practice, an  
125 active, socially engaged, mentally and physically stimulating  
126 lifestyle can also have a positive effect on cognitive functioning  
127 (Jung et al., 2017). Brain activity and structure are shaped by  
128 experience throughout the lifespan, even at an old age. This  
129 plasticity has often been demonstrated after long and intensive  
130 trainings, where performance in trained activity improves after  
131 practice and leads to the building of a cognitive reserve that  
132 could explain the interindividual variability regarding aging  
133 (Stern, 2009; Chan et al., 2018). This suggests that higher  
134 cognitive reserve is associated with compensatory adjustment  
135 and could slow down age-related cognitive decline (Kalpouzos  
136 et al., 2008; Hinault and Lemaire, 2020). Different factors  
137 influence the variability of this reserve among subjects, including  
138 levels of education and general lifestyle (diet and physical  
139 fitness), but also the quality of social interaction and hobbies  
140 (Scarmeas and Stern, 2003).

141 Like music, theatrical practice is an artistic activity that  
142 requires many hours of individual or collective training in order  
143 to reach an advanced level. This process requires the interaction  
144 between higher-order cognitive functions and several sensory-  
145 cognitive modalities (auditory, verbal, visual and motor), as well  
146 as the regular learning of new pieces (for musicians see Brown  
147 et al., 2015). However, only few studies have investigated the  
148 positive effect of artistic activities other than music, such as  
149 theater, on cognition in adulthood. While theatrical practice also  
150 seems to have potential effect on overall well-being and cognition,  
151 its effect on cognitive functions is still poorly understood. To  
152 our knowledge, only Noice's team has conducted a series of  
153 studies to specify the effect of theatrical practice on cognitive  
154 processes. These studies investigated cognitive changes following  
155 short-term theatrical interventions in older adults (Noice and  
156 Noice, 1999; Noice et al., 2004, 2014; Banducci et al., 2017  
157 for review). They compared older participants who received  
158 theater arts training ( $n = 44$ ), visual arts training ( $n = 44$ ) or  
159 no-treatment (controls,  $n = 36$ ) during nine 90-min sessions  
160 over a month. The pretest and posttest comparison suggested  
161 that the performance of the theater arts intervention group  
162 was better than no-intervention group on word recall, listening  
163 span and problem-solving tasks. Compared to the visual arts  
164 group, the theater arts group performed better on problem  
165 solving only (Noice et al., 2004). Recent work from this team  
166 further expands these results, as Banducci et al. (2017) compared  
167 the cognitive benefit of an active acting program including 86  
168 healthy aging versus 93 participants constituting the control  
169 group (history of art classroom) for 4 weeks. A cognitive battery  
170 was administered before and after intervention, and again in a 4-  
171 month follow-up. The participants of the active acting program

benefited most relative to the control group in episodic recall  
only, with gains still evident up to 4 months after intervention.  
Both groups were similar in the magnitude of gains in working  
memory, executive function and processing speed. Due to the  
scarcity of work on theater practice compared to music training  
in the literature, it seems necessary to specify the benefits of  
theatrical regular practice on cognition and to better understand  
its effect throughout life. Many factors appear to influence an  
individual's aging trajectory (Raz and Kennedy, 2009; Hinault and  
Lemaire, 2020), suggesting that interventions could possibly slow  
down cognitive decline and promote healthy aging. To this end,  
various behavioral interventions have been proposed, such as  
physical activity and cognitive training (Colcombe and Kramer,  
2003; Jaeggi et al., 2008; Karbach and Kray, 2009; Fauvel et al.,  
2013; Sprague et al., 2019 for reviews), and the benefits of arts  
practices for promoting health have received growing interest.  
Importantly, while prior studies have undoubtedly shown the  
association between arts engagement and well-being (Mella et al.,  
2017; Fancourt and Steptoe, 2019), objective measurement of the  
specific cognitive benefit associated with repeated and regular art  
practices like acting or music across the lifespan, have not been  
carried out to the best of our knowledge.

The literature is consistent with results obtained by the  
first study performed on the link between the practice of a  
musical instrument and cognitive functions in elderly subjects  
(Hanna-Pladdy and MacKay, 2011). These authors observed that  
elderly musicians outperformed elderly non-musicians on non-  
verbal working memory, naming and executive function tests.  
Moreover, their study suggested a correlation between musicians  
considered to have a high level of expertise (i.e., having at least  
more than 10 years of practice) and the preservation of cognitive  
functioning while aging. Contrarily, Mansens et al. (2017) showed  
that the time spent making music was not the most important  
criterion with respect to cognitive function compared with other  
practice characteristics such as current amount of time making  
music or age of onset of musical practice.

To our knowledge, no study has been carried out among  
people engaged in theater practice in order to evaluate their  
cognitive abilities and possible reserve effects. However, it seems  
logical to think that many years of theater practice could influence  
cognition and especially memory, as actors have to memorize  
new texts regularly. Similarly, it seems surprising that actors have  
never constituted a reference group or a comparison group with  
musicians. This is probably due to the fact that it is more difficult  
to define equivalent criteria for the level of expertise for actors  
whose training and practices are more heterogeneous than for  
musicians educated in music conservatories.

The main objective of this study was to compare the positive  
influence of musical and theatrical current and regular practice  
on cognition. Our goal was first to determine, throughout the  
lifespan, whether people with current musical and theatrical  
practice could show cognitive differences, and if the number  
of years of practice influence these modifications. Second, we  
aimed to study the effect of musical and theatrical practice on  
cognition in older adults, in order to assess the specific differences  
in cognition between actors and musicians while aging (e.g.,  
executives and episodic memory processes).

Participants underwent a battery of cognitive tasks evaluating processing speed, executive functioning, fluency, working memory, verbal and visual long-term memories, and non-verbal reasoning abilities. Considering the literature, the main expectation was that both groups (musicians and actors) would perform higher than control subjects without any intensive and regular leisure activity on tasks evaluating both executive functions and memory. We also expected a specific effect of the type of practice on cognition, with better performance for verbal memory in actors and executive functioning and reasoning in musicians. Moreover, we expected that processes involved in reading scores in musicians would increase their abilities in visuo-spatial memory. We finally expected that these patterns would be maintained in older adults.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

We recruited three groups of healthy subjects differing only in regular and sustained practice of a specific leisure activity (music; theater, no specific practice for the control group). The dataset was obtained from 146 participants, 50 controls; 50 “musicians” and 46 “actors” matched for age and education. Three participants (1 by group) were excluded because they only partially completed the neuropsychological assessment (Table 1). All participants were native French speakers, with normal hearing and normal or corrected to normal vision without any reported neurological or psychiatric conditions, as assessed by a medical interview. None of them presented signs of cognitive impairment (i.e., two or more scores in two or more cognitive domains below two standard deviations of the norms for their age class). All participants provided informed consent before being tested and all procedures were conducted in agreement with the ethical principles of Declaration of Helsinki.

Controls were defined as participants who had practiced any leisure activity regularly (more than 4 h/week) associated with formal lessons (physical activity or drawing lesson for examples) and had never taken any formal music or acting lessons, that could neither play nor read music.

Participants were included in “Musicians” group when they reported current and regular practice at the moment of the study for more than 3 years of musical instrument without interruption, more than 4 h/week, and if they had received

formal music training. In addition to this, Musicians had to never have practiced theater. Musicians were recruited from several French conservatories or music schools (no self-educated musicians were included). They played various musical instruments (piano, guitar, trumpet, etc.). To study the influence of instrumental practice and avoid confounding effect between singing and instrumental practices (e.g., Mansens et al., 2017) we excluded participants who previously performed choral singing in all groups.

Participants were included in “Actors” group when they reported current and regular acting practice at the moment of the study for more than 3 years without interruption, more than 4 h/week, and if they had taken formal theater lessons. In addition to this, Actors must have never practiced a musical instrument. All Actors were recruited from theater companies or cultural associations which offered acting lessons. Without being professional, they learned new texts on a regular basis and had regular live performances (two per month in average).

Musicians’ and Actors’ background information is provided in Table 1, which includes the age onset of practice, number of years of practice, weekly practice hours, number of exhibitions by year.

We then reduced our sample to individuals who were 50 years and older to study the difference in cognition between older practitioners (Schneider et al., 2019). This sample was composed of 27 Controls, 24 Musicians and 15 Actors (see Table 2).

### Cognitive Functioning

Cognitive functioning was measured using several assessments covering various cognitive domains (Table 3) that are clearly impacted by normal aging (Hedden and Gabrieli, 2004; Salthouse, 2010), the earliest and most concerned being processing speed, working memory (maintenance and manipulation of information during a short period of time), spatial ability, reasoning, and episodic memory (declarative long-term contextual remembering of personal events or information). The entire test battery was administered in a single session, which lasted about 90 min, and took place in a quiet room.

### Long-Term Memory

Long-term verbal memory was measured using the 12-word subtest from the Signoret BEM-144 (Signoret, 1991). This verbal memory test consists of learning 12 words during 3 sessions. After every trial, participants are asked to recall as many words as

**TABLE 1** | Demographic data of participants and practice background information for Musicians and Actors.

	Controls	Musicians	Actors	Stats	p-value
N of subjects	49	49	45		
Gender	30F + 20 M	24F + 26 M	30F + 16 M	$\chi^2 = 3.096$	0.213
Age	47.47 ± 17.78 [18–80]	47.84 ± 18.3 [20–83]	41.58 ± 18.13 [18–84]	$F = 1.748$	0.178
Years of education	13.9 ± 2.946 [9–20]	14.73 ± 2.139 [9–19]	13.89 ± 2.648 [7–20]	$F = 1.689$	0.188
Age onset of practice	n.a	13.02 ± 12.82 [2–65]	24.9 ± 15.34 [4–70]	U MW = 506	<0.001
Years of practice	n.a	31.51 ± 16.67 [5–65]	17.13 ± 10.82 [4–45]	U MW = 539.5	<0.001
Weekly practice hours	n.a	13.03 ± 11.03 [1–49]	10.18 ± 9.83 [2–40]	U MW = 1.318	0.191
Number of exhibition/year	n.a	18.14 ± 24.84 [0–100]	14.43 ± 22.14 [0–100]	U MW = 0.76	0.448

**TABLE 2 |** Demographic data of participants of 50 years and older Practice background information for Musicians and Actors of 50 years and older.

	Controls	Musicians	Actors	Stats	p-value
N of subjects	27	24	15		
Gender	18F + 9 M	12F + 12 M	9F + 6 M	$\chi^2 = 1.47$	0.48
Age	61.1 ± 7.29 [51–80]	63.9 ± 8.81 [50–83]	62.6 ± 9.73 [52–84]	$F = 0.723$	0.489
Years of education	14.5 ± 2.65 [9–19]	14.2 ± 1.99 [9–17]	12.9 ± 2.45 [10–20]	$F = 2.31$	0.108
Age onset of practice	n.a	18.5 ± 16.6 [2–65]	37.4 ± 17 [12–70]	U MW = 69.5	<0.001
Years of practice	n.a	43 ± 15 [12–65]	23.7 ± 13.4 [4–45]	U MW = 60.5	<0.001
Weekly practice hours	n.a	12.8 ± 11.00 [3.5–49]	10.5 ± 11.8 [3–40]	U MW = 130	0.152
Number of exhibition/year	n.a	14.3 ± 18.6 [0–60]	15.9 ± 20.4 [2–80]	U MW = 142	0.27

possible. Then participants are distracted by performing a non-verbal task for approximately 7 min. After that, they are asked to recall as many words as possible. We used two scores on the 12-word BEM test: the total score of the three trials to evaluate total learning (BEM Total), and the number of words recalled during the delayed recall (BEM Recall) to assess episodic memory.

Long-term visual memory was evaluated using the Baddeley's Doors test (Baddeley, 1994). This test is a non-verbal recognition test based on colored photographs of doors composed of two parts (A and B). For each part, 12 doors are shown individually for 3 s. Then, the participants are asked to pick out the one out of the four that had been shown before. The score is the number of correct answers of the two parts combined (Doors Total).

The Rey-Osterrieth complex figure (Rey, 1959) was administered and consists of redrawing an abstract geometrical shape from memory that had been copied 3 min earlier (Rey

Recall). The maximum final score is 36. This test is classically used for evaluating of visuospatial constructional ability and visual episodic memory.

### Executive Functioning

The phonological loop of the working memory, which is the ability to retain verbal information for a short time by mean of mental repetition (Baddeley et al., 1998; Baddeley, 2003), was evaluated using the forward digit span (Godefroy et al., 2008). Participants had to immediately recall series of digits in the order they were presented. The score recorded was the size of the forward digit span with 2 successive correct recalls (Digit Span).

We evaluated visual attention using the d2 Test. This test consists of a paper with 14 rows of 47 interspersed “p” and “d” characters. The participant had to cross out as many “d” with two marks above or below them as possible, in any order (target symbols), and had to jump to the next rows every 15 s. The target symbols are relatively similar to the distractors (a “p” with two marks or a “d” with one or three marks). In this study, we used the overall performance score (GZ-f) corresponding to the total number of target symbols correctly identified (Brickenkamp, 1981).

The phonemic fluency task (Cardebat et al., 1990) was used to measure executive functioning. The participant had to name as many words starting with the letter R as possible in 2 min. The score used is the total number of words in 2 min. The semantic fluency was also proposed, in which participants had to name as many fruits as possible in 2 min. Language processing and semantic memory are most the critical components for this task.

Processing speed was measured using the digit-symbol coding subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III, Wechsler, 2000). In this task, each digit (from 1 to 9) was combined with a specific symbol (example 1/– and 9/ = ) in the upper row. Participants then had 2 min to complete the number maximum of symbols corresponding to the digits presented in the lower rows. The score was the number of correct associations performed in 2 min (Codes). We also used the number of items processed (Gz) in the d2 test (Brickenkamp, 1981) to evaluate the processing speed.

### Reasoning

We administered the Matrix Reasoning subtests of the WAIS-III (Wechsler, 2000) to estimate participants' non-verbal reasoning skills. In this test, participants were presented with an unfinished

**TABLE 3 |** Description of the tests and the dependent variables used in the study.

Cognitive functions assessed	Psychometric tests	Dependent variables (outcomes)
Long-term verbal memory	BEM-144's 12 words (Signoret, 1991)	Total score of the three trials in learning phase ( <i>BEM Total</i> ) Number of word recalled in the delayed recall ( <i>BEM Recall</i> )
Long-term visual memory	Doors test (Baddeley, 1994) Rey-Osterrieth complex figure (Rey, 1959)	Number of doors recognized ( <i>Doors Total</i> ) Score of redraw fidelity (number of details, their completeness and location) ( <i>Rey Recall</i> )
Working memory	Forward digit span (Godefroy et al., 2008)	Highest number of digits properly recalled in 2/3 trials ( <i>Digit Span</i> )
Attentional abilities	d2 Test (Brickenkamp, 1981)	Total number of target symbols correctly identified ( <i>GZ-f</i> )
Executive control and verbal abilities	Phonemic Fluency task (Cardebat et al., 1990) Semantic Fluency task (Cardebat et al., 1990)	Total number of words in 2 min ( <i>Phonemic Fluency</i> ) Total number of words in 2 min ( <i>Semantic Fluency</i> )
Processing speed	d2 Test (Brickenkamp, 1981) Digit-symbol coding subtest (Wechsler, 2000)	Number of items processed ( <i>GZ</i> ) Number of correct associations in 2 min ( <i>Codes</i> )
Non-verbal reasoning	Matrix Reasoning subtests (Wechsler, 2000)	Number of matrices properly completed ( <i>Matrix</i> )

matrix of drawings, and had to choose the drawing that logically completed the matrix. This task is classically associated with fluid intelligence (Matrix) (Carpenter et al., 1990). We used the number of matrices properly completed as a performance score.

## Procedure and Statistical Analysis

To compare all cognitive variables with each other, scores were standardized. Thus, we transformed all neuropsychological measures into  $z$ -scores using the mean and standard deviation of the control groups ( $n = 49$ ) as the reference population for each measure due to the lack or poor reliability of French published norms for some assessments. Thus, all variables were on the same scale, with a mean of 0 and a standard deviation of 1 based on the control group. The higher the  $z$ -score, the better the performance. This allowed comparing every performance on the same normalized scale.

In order to test for group difference among cognitive tests, we performed multivariate analyses of covariance (MANCOVA), with type of practice (Controls; Musicians; Actors) as between-subjects factor, the cognitive test scores (BEM Total, BEM Recall, Doors Total, Rey Recall, Digit Span, Matrix, Codes, d2 GZ, d2 GZ-f, Phonemic Fluency, Semantic Fluency) as dependent variables and age as confounding variable. As we included more than two dependent variables and because they are intercorrelated, we opted for a MANCOVA. This statistical analysis accounts for the relationship between dependent variables (Warne, 2014). To complete the multivariate analyses and examine group differences for each cognitive variable, univariate analyses were performed. A family wise Bonferroni's correction for multiple comparison analyses was carried out 2-by-2 for every significant test.

To further our exploration of the relationship between musical or theatrical practice and cognitive abilities, we performed a second multivariate analysis on cognitive variables restricted

to Musicians and Actors and including Age and Years of practice as variables.

In a separate analysis, the same procedure was implemented reducing the sample to people who were 50 years and older to study the effect of expertise on cognition in older adults.

The sample size was based on a power analysis, conducted in G\*Power 3.1. Regarding behavioral interactions between age and cognition, assuming an effect size of Cohen's  $f = 0.65$  (derived from Carey et al., 2019), an alpha of 0.05, and three groups, we determined that a total sample size of at least 15 individuals per study would provide 95% power to detect the effects.

All the statistical analyses were performed with STATISTICA software. The partial Eta square ( $\eta^2_p$ ) was utilized to estimate effect size. Results were considered significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Effect of Expertise on Cognitive Variables in Adults

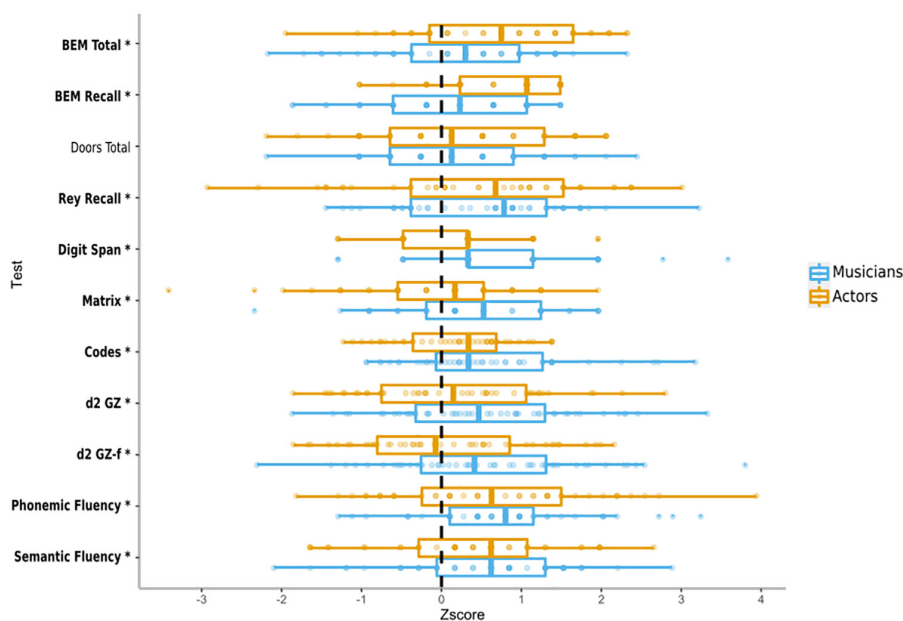
Results from the multivariate tests on the associations between groups of practice (Controls; Musicians; Actors) and cognitive tests adjusted for age exhibited a significant group effect: Wilks's Lambda [ $F_{(22,258)} = 3,005$ ,  $p = 0.000015$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.204$ ]. Results showed a significant effect of groups of practice with higher values for Musicians relative to Controls for Rey Recall ( $p = 0.024$ ); Codes ( $p = 0.002$ ); d2 GZ ( $p = 0.023$ ); d2 GZ-f ( $p = 0.023$ ); Phonemic Fluency ( $p = 0.002$ ), Semantic Fluency ( $p = 0.019$ ); relative to Actors for Matrix ( $p = 0.006$ ); and compared to both Controls and Actors for Span (*respectively*  $p = 0.0002$ ;  $p = 0.008$ ). Results also highlighted significantly higher values for Actors than Controls for BEM Total ( $p = 0.002$ ), and Phonemic Fluency ( $p = 0.009$ ), and compared to both Controls and Musicians for BEM Recall (*respectively*  $p = 0.001$ ;  $p = 0.033$ ) (Table 4 and Figure 1).

TABLE 4 | Statistical results of MANCOVA for each cognitive variable.

	Controls	Musicians	Actors	Statistics		
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	F	p-value	Post hoc
BEM Total	25.673 $\pm$ 4.451	26.857 $\pm$ 4.21	28.778 $\pm$ 4.617	<b>4.450</b>	<b>0.0134</b>	Actors > Controls
BEM Recall	8.449 $\pm$ 2.39	8.939 $\pm$ 2.277	10.067 $\pm$ 1.876	<b>5.256</b>	<b>0.006</b>	Actors > Controls Actors > Musicians
Doors Total	17.673 $\pm$ 2.593	18.082 $\pm$ 2.448	18.40 $\pm$ 2.934	0.632	0.533	
Rey Recall	20.806 $\pm$ 4.716	23.592 $\pm$ 4.745	23.067 $\pm$ 6.463	<b>3.763</b>	<b>0.026</b>	Musicians > Controls
Digit Span	5.592 $\pm$ 1.29	6.551 $\pm$ 1.174	5.822 $\pm$ 0.960	<b>9.449</b>	<b>0.0001</b>	Musicians > Controls Musicians > Actors
Matrix	20.531 $\pm$ 2.792	21.735 $\pm$ 2.564	20.289 $\pm$ 2.928	<b>5.328</b>	<b>0.006</b>	Musicians > Actors
Codes	69.184 $\pm$ 17.257	78.776 $\pm$ 16.37	73.222 $\pm$ 12.269	<b>6.906</b>	<b>0.001</b>	Musicians > Controls
d2 GZ	391.306 $\pm$ 72.378	431.327 $\pm$ 80.379	401.556 $\pm$ 79.371	<b>4.729</b>	<b>0.010</b>	Musicians > Controls
d2 GZ-f	376.878 $\pm$ 65.827	413.551 $\pm$ 77.785	382.422 $\pm$ 71.237	<b>5.285</b>	<b>0.006</b>	Musicians > Controls
Phonemic Fluency	21.408 $\pm$ 5.733	25.755 $\pm$ 5.445	25.20 $\pm$ 7.191	<b>7.619</b>	<b>0.0007</b>	Musicians > Controls Actors > Controls
Semantic Fluency	21.265 $\pm$ 4.420	23.796 $\pm$ 4.509	23 $\pm$ 4.661	<b>3.937</b>	<b>0.022</b>	Musicians > Controls

SD, standard deviation.

## Z-scores for each cognitive variable studied



**FIGURE 1** | Median, 1st and 3rd quartiles, min and max z-scores for each cognitive variable studied. Mean and standard deviation of the control group ( $n = 49$ ) serves as reference population for each measure, as such variables were on the same scale with 0 as the mean and 1 as the standard deviation of the control group. The higher the z-score, the better the performance. (\*) After a test name indicates a significant difference between Controls and Musicians or Actors.

The multivariate analysis exhibited an effect of the Age: Wilks's Lambda [ $F_{(11,129)} = 5.286, p = 0.000001$ ], and univariate analyses suggested a significant effect of the Age on BEM Total [ $F_{(1,139)} = 12.49, p = 0.0005$ ], BEM Recall [ $F_{(1,139)} = 11.32, p = 0.001$ ], Rey Recall [ $F_{(1,139)} = 12.319, p = 0.0006$ ], Matrix [ $F_{(1,139)} = 13.85, p = 0.0003$ ], Codes [ $F_{(1,139)} = 38.56, p < 0.001$ ], d2 GZ [ $F_{(1,139)} = 17.85, p = 0.0004$ ], and d2 GZ-f [ $F_{(1,139)} = 20.77, p = 0.0001$ ].

### Effect of Years of Practice on Cognitive Variable of Adult Musicians and Actors

The multivariate analysis exhibited a significant effect of groups of practice, Wilks's Lambda [ $F_{(11,80)} = 4.058, p = 0.0001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.358$ ], a significant effect of Age, Wilks's Lambda [ $F_{(11,80)} = 2.957, p = 0.0025, \eta^2_{\text{partial}} = 0.289$ ] and no effect of Years of practice on cognitive variables Wilks's Lambda [ $F_{(11,80)} = 1.776, p = 0.072, \eta^2_{\text{partial}} = 0.196$ ]. The univariate analyses on groups of practice confirmed the higher values for Actors relative to groups of Musicians after controlling of Age and Years of practice for BEM Total ( $p = 0.039$ ) and BEM Recall ( $p = 0.0046$ ) and higher values for Musicians relative to Actors for Span ( $p = 0.0023$ ), Matrix ( $p = 0.022$ ), Codes ( $p = 0.0109$ ), d2 GZ ( $p = 0.0404$ ) and d2 GZ-f ( $p = 0.0164$ ).

### Effects of Expertise on Cognitive Variables in Older Adults

In a separate analysis, we reduced our sample to participant who were 50 years and older to study the effects of

expertise on cognitive aging. Results from the multivariate tests that studied the associations between groups of practice (Controls; Musicians; Actors) and the cognitive tests adjusted for Age exhibited a significant group effect: Wilks's Lambda [ $F_{(22,104)} = 1.732, p = 0.0347, \eta^2_{\text{partial}} = 0.268$ ]. Results of univariate tests showed a significant effect on groups of practice, with significantly higher values in Musicians relative to Controls for Rey Recall ( $p = 0.025$ ), Digit Span ( $p = 0.018$ ), Codes ( $p = 0.026$ ) and Semantic Fluency ( $p = 0.005$ ). No significantly higher values in Actors relative to Controls and difference between Actors and Musicians (Table 5 and Figure 2). The multivariate an effect of age, Wilks's Lambda [ $F_{(11,52)} = 2.869, p = 0.005, \eta^2 = 0.378$ ] and univariate analyses suggested a significant effect of age on Doors [ $F_{(1,62)} = 12.82, p = 0.0007$ ], Matrix [ $F_{(1,62)} = 5.216, p = 0.026$ ], Codes [ $F_{(1,62)} = 14.45, p = 0.0003$ ], Phonemic Fluency [ $F_{(1,62)} = 4.614, p = 0.036$ ].

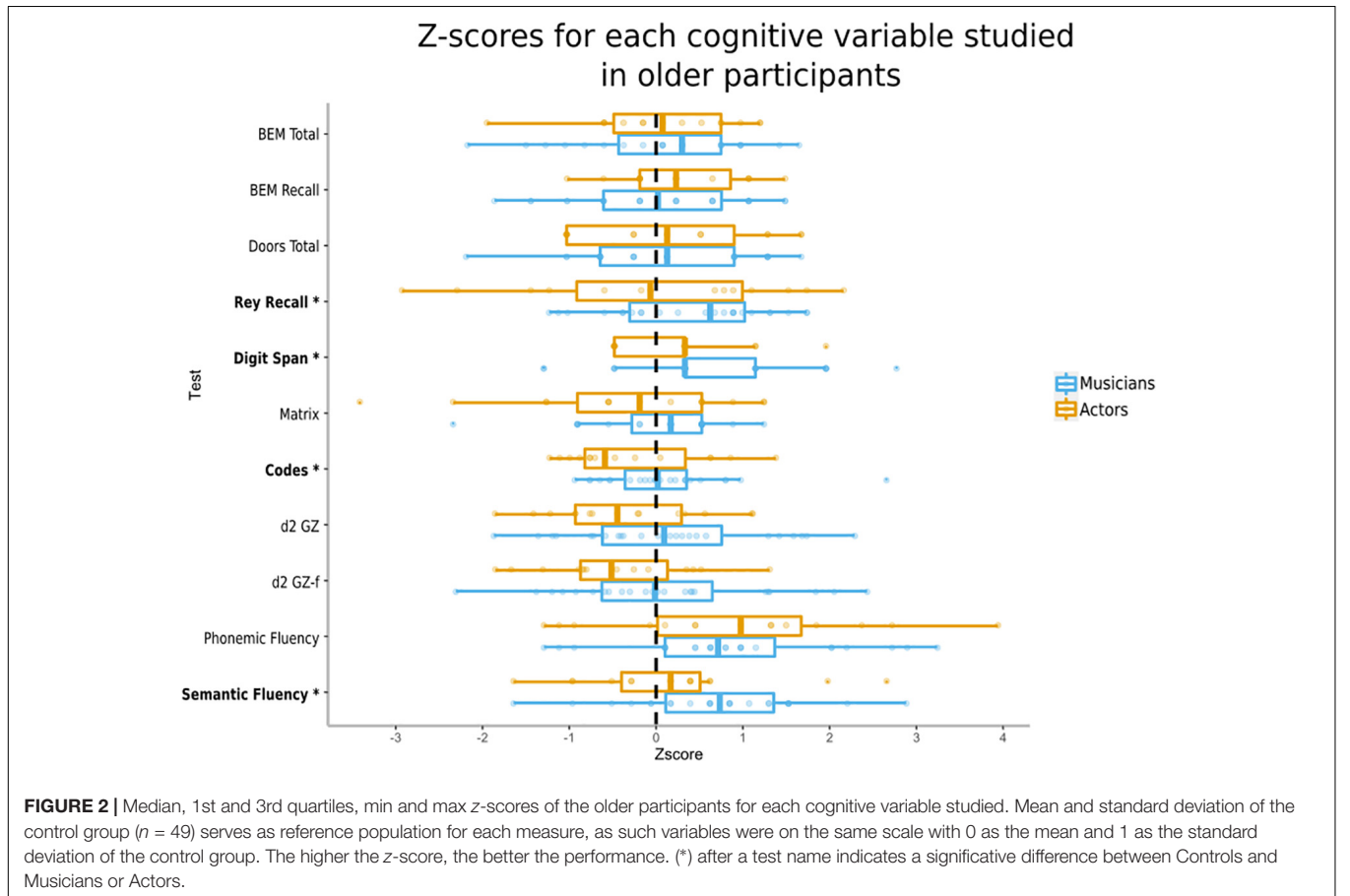
### Effect of Years of Practice on Cognitive Variables of older Musicians and Actors

The multivariate analysis exhibited only a significant effect of Age, Wilks's Lambda [ $F_{(11,25)} = 2.675, p = 0.020, \eta^2_{\text{partial}} = 0.541$ ]. No effect of Years of practice on cognitive variables Wilks's Lambda [ $F_{(11,25)} = 1.396, p = 0.235, \eta^2_{\text{partial}} = 0.381$ ] and Groups of practice were observed, Wilks's Lambda [ $F_{(11,25)} = 0.614, p = 0.219, \eta^2_{\text{partial}} = 0.387$ ].

**TABLE 5** | Statistical results of MANCOVA limited to older adults.

	Controls	Musicians	Actors	Statistics		
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	F	p-value	Post hoc
BEM Total	24.8 ± 4.03	26 ± 4.20	26.1 ± 3.81	1.039	0.359	
BEM Recall	8 ± 2.43	8.46 ± 2.32	9 ± 1.69	1.065	0.351	
Doors Total	17.6 ± 2.61	18 ± 2.51	17.9 ± 3.66	0.62	0.541	
Rey Recall	18.8 ± 4.51	22.6 ± 4.26	20.8 ± 7.01	<b>4.413</b>	<b>0.016</b>	Musicians > Controls
Digit Span	5.44 ± 1.19	6.38 ± 1.28	5.87 ± 0.915	<b>4.428</b>	<b>0.016</b>	Musicians > Controls
Matrix	19.6 ± 2.49	20.6 ± 2.18	19.6 ± 3.68	1.541	1.756	
Codes	61.3 ± 15.30	71.1 ± 13	64.3 ± 13.9	<b>5.367</b>	<b>0.007</b>	Musicians > Controls
d2 GZ	380 ± 59.60	401 ± 79.5	366 ± 64.5	1.632	0.204	
d2 GZ-f	365 ± 50.70	383 ± 76.5	347 ± 56.8	1.884	0.161	
Phonemic Fluency	22.6 ± 6.23	26.3 ± 6.81	26.6 ± 8.48	<b>3.261</b>	<b>0.045</b>	
Semantic Fluency	20.1 ± 4.67	24.3 ± 4.44	22.1 ± 4.83	<b>5.754</b>	<b>0.005</b>	Musicians > Controls

SD, standard deviation.



**FIGURE 2** | Median, 1st and 3rd quartiles, min and max z-scores of the older participants for each cognitive variable studied. Mean and standard deviation of the control group ( $n = 49$ ) serves as reference population for each measure, as such variables were on the same scale with 0 as the mean and 1 as the standard deviation of the control group. The higher the z-score, the better the performance. (\*) after a test name indicates a significant difference between Controls and Musicians or Actors.

## DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate possible differences in cognition between different art practitioners (Musicians and Actors), and also people without artistic training. Several studies have demonstrated the benefits of musical practice on cerebral activity and cognition, but comparing this practice to another artistic practice such as theater had yet to be done.

Our results are consistent with previous works suggesting that adult musicians outperformed control subjects in standardized cognitive tasks (Fauvel et al., 2013; Schlaug, 2015; Sutcliffe et al., 2020) but a lifespan approach was never adopted in anterior studies. In fact, “previous work has focused on younger musicians or older musicians whereas our sample had a very wide age range (from 18 to 84 years), allowing us to study practitioners’ cognitive differences throughout the lifespan. We observed a

799 superiority of musicians in long-term visual-spatial memory, 856  
800 working memory, processing speed, executive functioning and 857  
801 non-verbal reasoning. Nevertheless, Musicians did not seem to 858  
802 outperform Controls on verbal episodic memory and visual 859  
803 memory. This result appears consistent with result of a meta- 860  
804 analysis performed by Talamini et al. (2017) on memory. In fact, 861  
805 these authors suggested a small effect size for long-term memory 862  
806 and a possible domain-specific stimuli effect in favor of musical 863  
807 stimuli (Talamini et al., 2017).

808 Nevertheless, we also found a difference in the theater group 865  
809 on cognition across the lifespan. In line with results of Noice 866  
810 et al. (2004) obtained after a 4-month theatrical intervention, 867  
811 we observed a better long-term verbal memory and verbal 868  
812 fluency in these subjects, compared to controls and musicians. 869  
813 Our results were observed in a large sample of younger to 870  
814 older adults that presented a sustainable practice and intense 871  
815 training. Actors' better performance in verbal episodic memory 872  
816 is consistent with the abilities developed by them while learning a 873  
817 text and retrieving it during performance. In fact, most actors use 874  
818 mnemotechnical strategies to encode and retrieve their scripts 875  
819 (Noice et al., 2004; Banducci et al., 2017). Strategies were indeed 876  
820 found to improve memory in both young and older adults 877  
821 (e.g., Hinault et al., 2017a,b). However, Actors did not show 878  
822 a difference on executive functioning, working memory and 879  
823 non-verbal reasoning when compared to Control participants. 880  
824 Thus, in future studies it would seem relevant to consider a 881  
825 more detailed evaluation cognition (including strategy use) in 882  
826 order to confirm whether these effects are limited to verbal and 883  
827 memory aspects and do not influence executive processes, or 884  
828 whether self-monitoring abilities are required in theater practice 885  
829 (Nettle, 2006).

830 This work is the first to statistically compare these two 887  
831 artistic practices, with the same cognitive assessment battery. 888  
832 It highlights for the first time that both musical and theatrical 889  
833 practices could lead to differences in cognition across the 890  
834 lifespan, confirming previous studies on leisure activities, lifestyle 891  
835 and cognition (Hertzog et al., 2008; Reuter-Lorenz and Park, 892  
836 2014). Furthermore, we observed domain-specific differences, 893  
837 musical practice being associated with better executive functions 894  
838 and reasoning, and theatrical practice with better long-term 895  
839 verbal memory. In fact, Musicians had better performance when 896  
840 compared with Actors on working memory, processing speed, 897  
841 executive functioning, and non-verbal reasoning whereas Actors 898  
842 outperformed Musicians for long-term verbal memory.

843 In older adults, this pattern seems to be confirmed for 899  
844 musicians, with higher performances on long-term visual-spatial 900  
845 memory, working memory, processing speed and verbal fluency 901  
846 (Hanna-Pladdy and MacKay, 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski, 902  
847 2012; Amer et al., 2013; Fauvel et al., 2014; Mansens et al., 903  
848 2018; Criscuolo et al., 2019; Ferreri et al., 2019). The EEG 904  
849 study of Moussard et al. (2016) on elderly musicians (currently 905  
850 practicing about 11 h/week) and non-musicians, confirmed 906  
851 a beneficial effect of musical practice on executive control, 907  
852 and highlighted a more anterior distribution of the P3 wave 908  
853 in musicians, suggesting successful functional reorganization 909  
854 in elderly musicians according to the authors. Moreover, 910  
855 longitudinal studies showed that 6 months of piano lessons 911

856 given to older non-musicians adults could improve working 857  
858 memory and executive functioning (Bugos et al., 2007; Seinfeld 859  
860 et al., 2013). In older actors, Banducci et al. (2017) reported 861  
862 modifications on verbal long term-memory and fluency after a 863  
864 4-month theatrical intervention in older adults which suggests a 865  
866 cognitive benefit even after a short period of active art practice. 867  
868 While we reported better performances on verbal long-term 869  
870 memory and fluency for Actors compared with Controls, we 871  
872 could not find any significant difference in the elderly for Actors 873  
874 relative to Musicians. These results must to be taken with caution 875  
876 with regard to the small sample size of the older Actors ( $n = 15$ ) 877  
878 and would require further investigation to confirm stronger 879  
880 verbal cognition associated with theatrical practice in aging. 881

882 In line with several studies on musicians that suggested no 883  
884 association between practice time and cognitive functions (e.g., 885  
886 Fauvel et al., 2014; Mansens et al., 2017), our results did not 887  
888 reveal any effect of the number of years of practice on assessed 889  
890 cognitive functioning. Thus, having a regular and current practice 891  
892 appears to better explain the cognitive differences we studied 893  
894 rather than years of practice. These results are interesting, as 895  
896 even a short period of practice can lead to an improvement in 897  
898 cognitive performance in adults across the lifespan. There is a 899  
900 growing consensus toward aging brains remaining plastic and 901  
902 consequently involvement in leisure activities such as music or 903  
904 theater remains of significant interest since it is possible to start 905  
906 this type of practice at any age (Noice et al., 2014).

907 These findings are constrained by several limitations that 908  
909 need to be considered in future research. First, our study is 910  
911 essentially descriptive because of its correlational approach and 912  
913 does not allow us to validate causality. Only future interventional 914  
915 or follow-up studies could confirm these results. Second, we 916  
917 partially evaluated the working memory abilities because working 918  
919 memory updating ability was not assessed, as the digit backward 920  
921 span was not among the cognitive assessment. Future studies 922  
923 could aim at specifying music and theatrical practice differential 924  
925 effects on this cognitive process. Third, musicians and actors 926  
927 differed in their average years of practice, musicians showing a 928  
929 longer practice duration than actors. Although this variable was 929  
930 included as covariate in analyses without significant interactions, 931  
932 it could have explained some of the cognitive differences 933  
934 between our groups. Four, global cognitive functioning was not 935  
936 assessed, but no participant was below the passing score in 937  
938 more than one cognitive measure, in line with preserved overall 939  
940 cognitive performance. Furthermore, although power analyses 941  
942 and previous work support the selected sample size, future studies 943  
944 should investigate cognitive differences between older musicians 945  
946 and actors with a larger sample size.

947 To conclude, our results suggest that artistic practices can 948  
949 account for different individuals' aging trajectories (Raz and 950  
951 Kennedy, 2009), and that regular artistic practice could promote 952  
953 the constitution of cognitive and cerebral reserve (Stern, 2009; 954  
955 Stern et al., 2018). Therefore, promoting access to artistic practice 956  
957 could help people maintaining or even improving their cognition, 958  
959 besides the obvious and well-documented interest such activities 960  
961 have on socialization (Belgrave, 2011); well-being (Noice et al., 962  
963 2004; Castora-Binkley et al., 2010) and developing creativity 964  
965 (Salimpoor and Zatorre, 2013; Reynolds et al., 2016). In line 966

with the evidence reviewed by Sutcliffe et al. (2020) on music training and cognition on aging, our study suggests that musical or theatrical practices, even started late in life, could have an effect on cognitive decline. Ferreira et al. (2015) suggested associations between specific activities and the functioning of individual cognitive domains. Results suggest that cognitive training programs could be individually adjusted to observed cognitive deficits following a neuropsychological assessment, without making it a unique criterion for choosing such activity of course. However, previous works on cognitive interventions for aging and dementia showed mixed results (e.g., Alves, 2013). In future clinical researches it would be interesting to determine whether theatrical interventions could improve language and episodic memory processes for people with deficits in these domains. Conversely, as both previous works and our results highlight the possible positive effect of musical practice on executive functioning (Mansens et al., 2018; Koshimori and Thaut, 2019; Platel and Groussard, 2020), it seems relevant to specify the effect of musical practice interventions for people with deficits in these processes.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## REFERENCES

- Altenmüller, E. (2008). Neurology of musical performance. *Clin. Med.* 8, 410–413. doi: 10.7861/clinmedicine.8-4-410
- Alves, J. (2013). Non-pharmacological cognitive intervention for aging and dementia: current perspectives. *World J. Clin. Cases* 1:233. doi: 10.12998/wjcc.v1.i8.233
- Amer, T., Kalender, B., Hasher, L., Trehub, S. E., and Wong, Y. (2013). Do older professional musicians have cognitive advantages? *PLoS One* 8:e71630. doi: 10.1371/journal.pone.0071630
- Baddeley, A. (1994). The magical number seven: still magic after all these years? *Psychol. Rev.* 101, 353–356. doi: 10.1037/0033-295X.101.2.353
- Baddeley, A., Gathercole, S., and Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychol. Rev.* 105, 158–173. doi: 10.1037/0033-295X.105.1.158
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829–839. doi: 10.1038/nrn1201
- Banducci, S. E., Daugherty, A. M., Biggan, J. R., Cooke, G. E., Voss, M., Noice, T., et al. (2017). Active experiencing training improves episodic memory recall in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 9:133. doi: 10.3389/fnagi.2017.00133
- Bidelman, G. M., and Alain, C. (2015). Musical training orchestrates coordinated neuroplasticity in auditory brainstem and cortex to counteract age-related declines in categorical vowel perception. *J. Neurosci.* 35, 1240–1249. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3292-14.2015
- Belgrave, M. (2011). The effect of a music therapy intergenerational program on children and older adults' intergenerational interactions, cross-Age attitudes, and older adults' psychosocial well-being. *J. Music Ther.* 48, 486–508. doi: 10.1093/jmt/48.4.486
- Brickenkamp, R. (1981). Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Handbuch Psychologischer Und Pädagogischer Tests*. Available at: [http://library.mpib-berlin.mpg.de/toc/z2008\\_2431.pdf](http://library.mpib-berlin.mpg.de/toc/z2008_2431.pdf), 270–273.
- Brown, R. M., Zatorre, R. J., and Penhune, V. B. (2015). Expert music performance: cognitive, neural, and developmental bases. *Prog. Brain Res.* 217 57–86. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.021

## ETHICS STATEMENT

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the local legislation and institutional requirements. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MG and HP conceived the study and coordinated the collect of data. MG and TH performed the statistical analysis. MG wrote the first draft of the manuscript. RC, TH, and HP revised the different version of the manuscript. All the authors approved the submitted version.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Baptiste Fauvel and the master students of Caen Normandy University for their help in collecting data and their role in this study. Many thanks to Melanie Ambler for proof reading and reviewing English. MG thanks Arthur and Robin Pesnel for their interventions and discussions during writing.

- Bugos, J. A., Perlstein, W. M., McCrae, C. S., Brophy, T. S., and Bedenbaugh, P. H. (2007). Individualized Piano Instruction enhances executive functioning and working memory in older adults. *Aging Ment. Health* 11, 464–471. doi: 10.1080/13607860601086504
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., and Joannette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol. Belgica* 90, 207–217.
- Carpenter, P. A., Just, M. A., and Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: a theoretical account of the processing in the raven progressive matrices test. *Psychol. Rev.* 97:404. doi: 10.1037/0033-295X.97.3.404
- Castora-Binkley, M., Noelker, L., Prohaska, T., and Satariano, W. (2010). Impact of arts participation on health outcomes for older adults. *J. Aging Human. Arts* 4, 352–367. doi: 10.1080/19325614.2010.533396
- Chan, D., Shafto, M., Kievit, R., Matthews, F., Spink, M., Valenzuela, M., et al. (2018). Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiol. Aging* 70, 180–183
- Colcombe, S., and Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults. *Psychol. Sci.* 14, 125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430
- Creech, A., Hallam, S., Varvarigou, M., McQueen, H., and Gaunt, H. (2013). Active music making: a route to enhanced subjective well-being among older people. *Perspect. Public Health* 133, 36–43. doi: 10.1177/1757913912466950
- Crisuolo, A., Bonetti, L., Särkämö, T., Kliuchko, M., and Brattico, E. (2019). On the association between musical training, intelligence and executive functions in adulthood. *Front. Psychol.* 10:1704. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01704
- Degé, F., Kubicek, C., and Schwarzer, G. (2011). Music lessons and intelligence: A relation mediated by executive functions. *Music Percept.* 29, 195–201. doi: 10.1525/mp.2011.29.2.195
- Fancourt, D., and Steptoe, A. (2019). The art of life and death: 14 year follow-up analyses of associations between arts engagement and mortality in the english longitudinal study of ageing. *BMJ* 367:l6377. doi: 10.1136/bmj.l6377
- Fauvel, B., Groussard, M., Eustache, F., Desgranges, B., and Platel, H. (2013). Neural implementation of musical expertise and cognitive transfers: could they

- 1027 be promising in the framework of normal cognitive aging? *Front. Human*  
 1028 *Neurosci.* 7:693. doi: 10.3389/fnhum.2013.00693
- 1029 Fauvel, B., Groussard, M., Mutlu, J., Arenaza-Urquijo, E. M., Eustache, F.,  
 1030 Desgranges, B., et al. (2014). Musical practice and cognitive aging: two cross-  
 1031 sectional studies point to phonemic fluency as a potential candidate for a  
 1032 use-dependent adaptation. *Front Aging Neurosci.* 6:227. doi: 10.3389/fnagi.2014.  
 1033 00227
- 1033 Ferreiri, N., Owen, A., Mohan, A., Corbett, A., and Ballard, C. (2015). Associations  
 1034 between cognitively stimulating leisure activities, cognitive function and age-  
 1035 related cognitive decline. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 30, 422–430. doi: 10.1002/  
 1036 gps.4155
- 1036 Ferreri, L., Moussard, A., Bigand, E., Schellenberg, E. G., Ferreri, L., Moussard,  
 1037 A., et al. (2019). “Music and the Aging Brain,” *The Oxford Handbook of Music*  
 1038 *and the Brain* A. Moussard, L. Cuddy, S. Belleville (London: Elsevier Science),  
 1039 622–644. doi: 10.1093/oxfordhb/9780198804123.013.25
- 1040 Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., and Le Gall, D. (2008). Frontal lobe,  
 1041 executive functions and cognitive control. *Rev. Neurol.* 164(Suppl. 3), 119–127.  
 1042 doi: 10.1016/S0035-3787(08)73302-2
- 1042 Godefroy, O., Gibbons, L., Diouf, M., Nyenhuis, D., Roussel, M., Black, S., et al.  
 1043 (2014). Validation of an integrated method for determining cognitive ability:  
 1044 implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex* 54, 51–62. doi:  
 1045 10.1016/j.cortex.2014.01.016
- 1045 Groussard, M., La Joie, R., Rauchs, G., Landeau, B., Chételat, G., Viader, F.,  
 1046 et al. (2010). When music and long-term memory interact: effects of musical  
 1047 expertise on functional and structural plasticity in the Hippocampus. *PLoS One*  
 1048 5:8. doi: 10.1371/journal.pone.0013225
- 1048 Groussard, M., Viader, F., Landeau, B., Desgranges, B., Eustache, F., and Platel, H.  
 1049 (2014). The effects of musical practice on structural plasticity: the dynamics of  
 1050 grey matter changes. *Brain Cogn.* 90, 174–180. doi: 10.1016/j.bandc.2014.06.013
- 1051 Hanna-Pladdy, B., and Gajewski, B. (2012). Recent and past musical activity  
 1052 predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle  
 1053 activities. *Front. Human Neurosci.* 6:198. doi: 10.3389/fnhum.2012.00198
- 1053 Hanna-Pladdy, B., and MacKay, A. (2011). The relation between instrumental  
 1054 musical activity and cognitive aging. *Neuropsychology* 25, 378–386. doi: 10.  
 1055 1037/a0021895
- 1056 Hedden, T., and Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from  
 1057 cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 87–96. doi: 10.1038/nrn1323
- 1058 Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., and Lindenberger, U. (2008). Enrichment  
 1059 effects on adult cognitive development. *Psychol. Sci. Public Int.* 9, 1–65. doi:  
 1060 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x
- 1060 Hinault, T., Lemaire, P., and Touron, D. (2017a). Aging effects in sequential  
 1061 modulations of poorer-strategy effects during execution of memory strategies.  
 1062 *Memory*, 25, 176–186. doi: 10.1080/09658211.2016.1146300
- 1062 Hinault, T., Lemaire, P., and Touron, D. (2017b). Strategy combination during  
 1063 execution of memory strategies in young and older adults. *Memory*, 25, 619–  
 1064 625. doi: 10.1080/09658211.2016.1200626
- 1065 Hinault, T., and Lemaire, P. (2020). Aging effects on brain and cognition: What do  
 1066 we learn from a strategy perspective? in *The Cambridge Handbook of Cognitive*  
 1067 *Aging: A Life Course Perspective* eds A. Gutches, and A. Thomas (Cambridge:  
 1068 Cambridge University Press).
- 1068 Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., and Perrig, W. J. (2008). Improving  
 1069 fluid intelligence with training on working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105,  
 1070 6829–6833. doi: 10.1073/pnas.0801268105
- 1071 Jung, M. S., Kim, H., Lee, Y., Kim, M., and Chung, E. (2017). Different effects of  
 1072 cognitive and non-exercise physical leisure activities on cognitive function by  
 1073 age in elderly Korean individuals. *Osong Public Health Res. Perspect* 8, 308–317.  
 1074 doi: 10.24171/j.phrp.2017.8.5.04
- 1074 Kalpouzos, G., Eustache, F., and Desgranges, B. (2008). Réserve cognitive et  
 1075 fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie  
 1076 d'Alzheimer [Cognitive reserve and neural networks in normal aging and  
 1077 Alzheimer's disease]. *Psychol. Neuropsy. Vieillesse* 6, 97–105. doi: 10.1684/  
 1078 pnv.2008.0120
- 1078 Karbach, J., and Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age  
 1079 differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev. Sci.* 12,  
 1080 978–990. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00846.x
- 1081 Koshimori, Y., and Thaut, M. H. (2019). New perspectives on music in  
 1082 rehabilitation of executive and attention functions. *Front. Neurosci.* 13:1245.  
 1083 doi: 10.3389/fnins.2019.01245
- Mansens, D., Deeg, D. J. H., and Comijs, H. C. (2018). The association between  
 1084 singing and/or playing a musical instrument and cognitive functions in older  
 1085 adults. *Aging Ment. Health* 22, 964–971. doi: 10.1080/13607863.2017.1328481
- 1086 Mella, N., Grob, E., Döll, S., Ghisletta, P., and de Ribaupierre, A. (2017). Leisure  
 1087 activities and change in cognitive stability: a multivariate approach. *Brain Sci.* 7,  
 1088 8–11. doi: 10.3390/brainsci7030027
- 1089 Moussard, A., Bermudez, P., Alain, C., Tays, W., and Moreno, S. (2016). Life-long  
 1090 music practice and executive control in older adults: an event-related potential  
 1091 study. *Brain Res.* 1642, 146–153. doi: 10.1016/j.brainres.2016.03.028
- 1091 Nettle, D. (2006). Psychological profiles of professional actors. *Personal. Individ.*  
 1092 *Diff.* 40, 375–383. doi: 10.1016/j.paid.2005.07.008
- 1093 Noice, H., and Noice, T. (1999). Long-term retention of theatrical roles. *Memory*,  
 1094 7, 357–382. doi: 10.1080/096582199387977
- 1095 Noice, H., Noice, T., and Staines, G. (2004). A short-term intervention to enhance  
 1096 cognitive and affective functioning in older adults. *J. Aging Health* 16, 562–585.  
 1097 doi: 10.1177/0898264304265819
- 1097 Noice, T., Noice, H., and Kramer, A. F. (2014). Participatory arts for older adults:  
 1098 a review of benefits and challenges. *Gerontologist* 54, 741–753. doi: 10.1093/  
 1099 geront/gnt138
- 1099 Parbery-Clark, A., Strait, D. L., Hittner, E., and Kraus, N. (2013). Musical training  
 1100 enhances neural processing of binaural sounds. *J. Neurosci.* 33, 16741–16747.  
 1101 doi: 10.1523/JNEUROSCI.5700-12.2013
- 1102 Platel, H., and Groussard, M., (2020). “Benefits and limits of musical interventions  
 1103 in pathological aging,” in *Music and the Aging Brain*, eds L. Cuddy, S. Belleville,  
 1104 and A. Moussard (Cambridge, MA: Academic Press).
- 1104 Raz, N., and Kennedy, K. M. (2009). “A systems approach to the aging brain:  
 1105 neuroanatomic changes, their modifiers and cognitive correlates,” in *Imaging*  
 1106 *the Aging Brain*, eds W. Jagust, and M. D’Esposito (New York, NY: Oxford  
 1107 University Press), 43–70. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195328875.003.0004
- 1107 Reuter-Lorenz, P. A., and Park, D. C. (2014). How does it STAC Up? revisiting  
 1108 the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol. Rev.* 24, 355–370.  
 1109 doi: 10.1007/s11065-014-9270-9
- 1110 Rey, A. (1959). Manuel de la figure complexe de Rey. Paris: editions du centre de  
 1111 psychologie appliquée. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.
- 1112 Reynolds, J., Bernard, M., Rezzano, J., and Rickett, M. (2016). Ageing, drama, and  
 1113 creativity: translating research into practice. *Geront. Geriatr. Educ.* 37, 307–328.  
 1114 doi: 10.1080/02701960.2016.1152267
- 1114 Salimpoor, V. N., and Zatorre, R. J. (2013). Neural interactions that give rise to  
 1115 musical pleasure. *Psychol. Aesthet. Creat. Arts* 7, 62–75. doi: 10.1037/a0031819
- 1115 Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *J. Int. Neuropsychol.*  
 1116 *Soc.* 16, 754–760. doi: 10.1017/S1355617710000706
- 1117 Scarmeas, N., and Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle NIH public  
 1118 access. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 625–633.
- 1119 Schellenberg, E. G., and Weiss, W. M. (2013). 12 - Music and Cognitive Abilities  
 1120 *The Psychology of Music*. Amsterdam: Elsevier, 499–550. doi: 10.1016/B978-0-  
 1121 12-381460-9.00012-2
- 1122 Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain  
 1123 plasticity. *Prog. Brain Res.* 217, 37–55. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.020
- 1123 Schneider, C. E., Hunter, E. G., and Bardach, S. H. (2019). Potential cognitive  
 1124 benefits from playing music among cognitively intact older adults: a scoping  
 1125 review. *J. Appl. Gerontol.* 38, 1763–1783. doi: 10.1177/0733464817751198
- 1126 Seinfeld, S., Figueroa, H., Ortiz-Gil, J., and Sanchez-Vives, M. V. (2013). Effects of  
 1127 music learning and piano practice on cognitive function, mood and quality of  
 1128 life in older adults. *Front. Psychol.* 4:810. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00810
- 1128 Signoret, J. (1991). *Batterie d'Efficiences Mnésiques*. Paris:Elsevier.
- 1129 Sprague, B. N., Freed, S. A., Webb, C. E., Phillips, C. B., Hyun, J., and Ross,  
 1130 L. A. (2019). The impact of behavioral interventions on cognitive function  
 1131 in healthy older adults: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 52, 32–52. doi:  
 1132 10.1016/j.arr.2019.04.002
- 1132 Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028. doi: 10.1016/  
 1133 j.neuropsychologia.2009.03.004
- 1133 Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M.,  
 1134 Chételat, G., et al. (2018). Whitepaper: defining and investigating cognitive  
 1135 reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's Dementia* 14, S1552-  
 1136 S5260 doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219
- 1137 Sutcliffe, R., Du, K., and Ruffman, T. (2020). Music making and neuropsychological  
 1138 aging: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 113, 479–491 doi: 10.1016/j.neubiorev.  
 1139 2020.03.026
- 1140

1141	Talamini, F., Altoè, G., Carretti, B., and Grassi, M. (2017). Musicians have better	Wechsler, D. (2000). <i>Echelle d'Intelligence de Wechsler Pour Adultes, Troisième</i>	1198
1142	memory than nonmusicians: a meta-analysis. <i>PLoS One</i> , 12:e0186773. doi: 10.	<i>édition</i> . Paris: Centre de Psychologie Appliquée.	1199
1143	1371/journal.pone.0186773	Zendel, B. R., West, G. L., Belleville, S., and Peretz, I. (2019). Musical training	1200
1144	Vergheze, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C., et al.	improves the ability to understand speech-in-noise in older adults. <i>Neurobiol.</i>	1201
1145	(2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment	<i>Aging</i> 81, 102–115. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.015	1202
1146	in the elderly. <i>Neurology</i> 66, 821–827. doi: 10.1212/01.wnl.0000202520.	<b>Conflict of Interest:</b> The authors declare that the research was conducted in the	1203
1147	68987.48	absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a	1204
1148	Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky,	potential conflict of interest.	1205
1149	G., et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the	<i>Copyright</i> © 2020 Groussard, Coppalle, Hinault and Platel. This is an open-access	1206
1150	elderly. <i>New Engl. J. Med.</i> 348, 2508–2516. doi: 10.1056/NEJMoa02	article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License	1207
1151	2252	(CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided	1208
1152	Wan, C. Y., and Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting	the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original	1209
1153	brain plasticity across the life span. <i>Neuroscientist</i> 16, 566–577. doi: 10.1177/	publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No	1210
1154	1073858410377805	use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.	1211
1155	Warne, R. T. (2014). A primer on multivariate analysis of variance (MANOVA) for		1212
1156	behavioral scientists. <i>Pract. Assess. Res. Evaluat.</i> 19, 1–10.		1213
1157			1214
1158			1215
1159			1216
1160			1217
1161			1218
1162			1219
1163			1220
1164			1221
1165			1222
1166			1223
1167			1224
1168			1225
1169			1226
1170			1227
1171			1228
1172			1229
1173			1230
1174			1231
1175			1232
1176			1233
1177			1234
1178			1235
1179			1236
1180			1237
1181			1238
1182			1239
1183			1240
1184			1241
1185			1242
1186			1243
1187			1244
1188			1245
1189			1246
1190			1247
1191			1248
1192			1249
1193			1250
1194			1251
1195			1252
1196			1253
1197			1254

Annexe 6 : Poster présenté à la *Journée d'Hiver de la Société Française de Neuropsychologie*, Paris, France  
« Music and painting to reveal long-term capacities in people with Alzheimer's disease at a moderate to late stage »

# L'art pour révéler un apprentissage à long terme dans la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère

Renaud Coppalle<sup>a</sup>, Mathilde Groussard<sup>a</sup>, Caroline Mauger<sup>a</sup>, Sophie Quernet<sup>b</sup>, Odile Letortu<sup>b</sup>, Hervé Platel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen

<sup>b</sup> Les Pervenches, Groupe Hom'Age, Biéville-Beuville



## INTRODUCTION

- Les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) à un stade avancé présentent d'importants troubles en mémoire épisodique, qui empêcheraient tout encodage à long-terme d'informations nouvelles [1].
- Mais : capacités d'apprentissage préservées chez ces patients en particulier pour du matériel artistique rapportées par des observations cliniques et de rares études [2,3].

➔ **Nature et spécificité de cet apprentissage?**

## Pourquoi utiliser l'art?

- Dimension émotionnelle [2]
- Aspects sémantiques non-verbaux [3]
- Pas d'intentionnalité d'encodage [4]

## OBJECTIF

- A travers 2 études utilisant un encodage incident d'items artistiques, l'objectif est de révéler des capacités d'apprentissage préservées et caractériser leur durée (étude 1), et préciser la nature de la trace mnésique (étude 2) avec un paradigme expérimental original développé pour les MA.

## Paradigme expérimental :

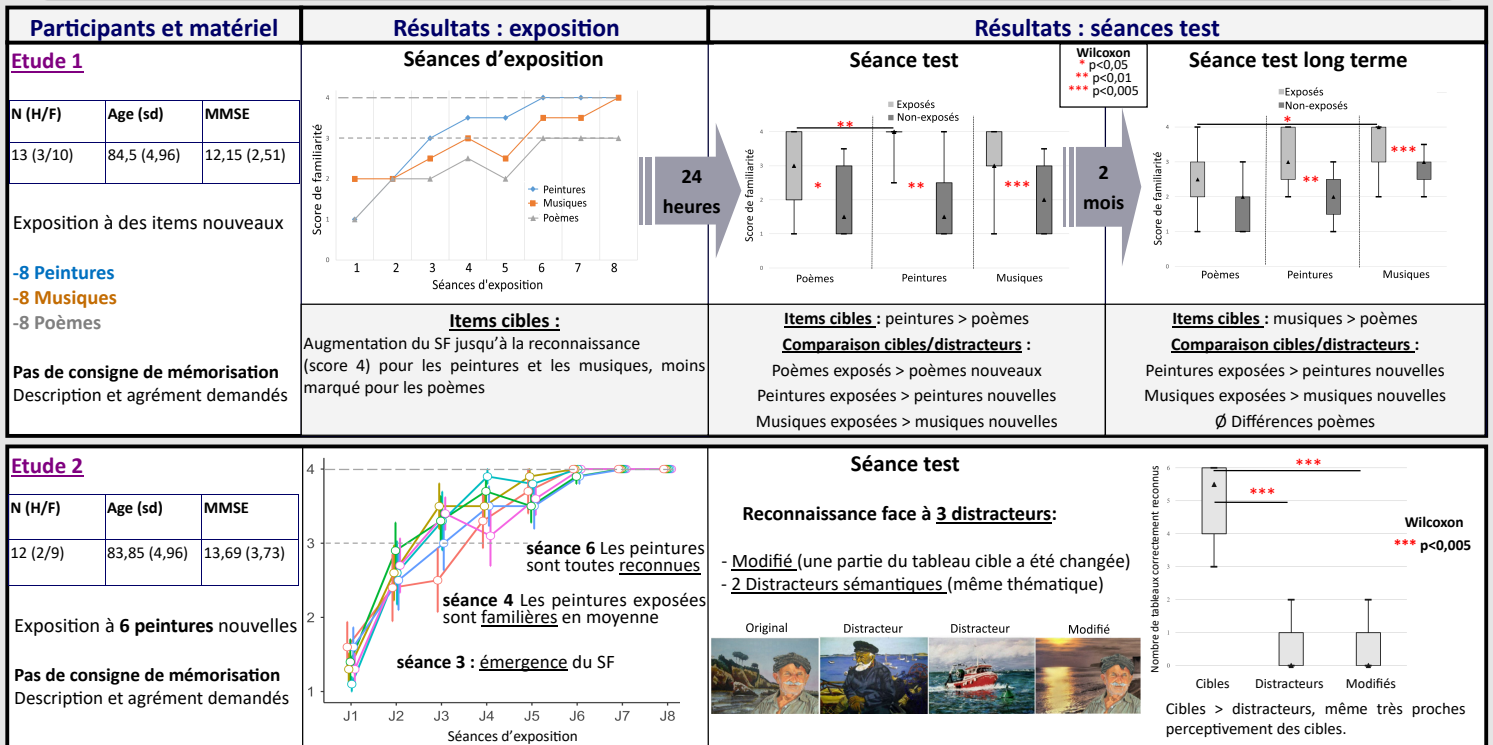
- Evaluation du sentiment de familiarité (SF) à l'aide d'une **échelle comportementale en 4 points** après des **expositions répétées sans consignes d'apprentissage** à du matériel nouveau (cibles)
- Comparaison du SF entre items cibles et des items jamais exposés (distracteurs) lors d'une **séance test**

## Echelle du sentiment de familiarité :

- Aucun signe de reconnaissance ou d'intérêt**  
« jamais entendu de ma vie... »
- Marque d'intérêt, pas de signes de reconnaissance**  
« ça ne me dit rien mais c'est joli, c'est vous qui l'avez fait? »
- Emergence du SF, incertitude, mimiques faciales**  
« Il me semble que je l'aie déjà entendu... ça se ressemble beaucoup la musique classique! »
- Reconnaissance franche (pas de contexte)**  
« Ah oui, je la connais celle-ci... Mes parents l'écoutaient peut-être? »

Lundi    Mardi    Mercredi    Jeudi    Vendredi    Weekend

- Semaine 1 : Session 1, Session 2, Session 3, Session 4, Pause, Pause  
Semaine 2 : Session 5, Session 6, Session 7, Session 8, Session Test



## Discussion

- Objectivation d'un encodage à long-terme d'informations nouvelles chez des MA à un stade modéré à sévère :
- Durable :** Toujours présent après 2 mois
- Spécifique :** Lié à un item précis
- Meilleur :** Pour les items non-verbaux

## Perspectives

- Possibilité d'adopter de nouvelles façons de concevoir et tester la mémoire pour révéler les capacités préservées [4]
- Besoin de prise en compte de ces capacités dans l'accompagnement (savoir-être, aménagements, ateliers, etc.) [5]
- Mise en lien de ces phénomènes avec ceux déjà observés dans d'autres amnésies hippocampiques [6,7]

## Take home message

Les MA à un stade modéré à sévère peuvent toujours **encoder de nouvelles informations**

Ces capacités ouvrent des perspectives sur la façon dont la recherche et la clinique considèrent et évaluent la mémoire dans la MA

**Références :** [1] McKhann GM (2011). *JAMA* 305, 2458; [2] Samson S, Dellacherie D, Platel H (2009) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1169, 245–255; [3] Baird A, Umbach H, Thompson WF (2017) *Neurocase* 23, 36–40; [4] Henke K (2010) *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 523–532; [5] Letortu O, Dupuy V, Mauger C, Quernet S (2014). In *Neuropsychologie et Art*, Platel H, Thomas-Antérion C, eds. De Boeck-Solal, Paris, pp. 349–364; [6] Guillery B, Desgranges B, Katis S, De La Sayette V, Viader F, Eustache F (2001) *Neuroreport* 12, 3865–3869; [7] Sharon T, Moscovitch M, Gilboa A (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 1146–1151.



Contact :  
renaud.coppalle@unicaen.fr  
mathilde.groussard@unicaen.fr

Annexe 7 : Poster présenté au *European Brain and Behavior Society meeting*, Prague, Czech Republic “Using art to reveal preserved long-term encoding capacities in Alzheimer patients at a moderate to severe stage with extensive damages to the medial temporal lobe”

# Encoding of new declarative information is still possible with extensive damages to the hippocampus



Recognition-based learning for artistic items is preserved in moderate to late stages of Alzheimer's disease



## Using art to reveal preserved encoding capacities in Alzheimer patients at a moderate to severe stage with extensive damage to the medial temporal lobe

Renaud Coppalle<sup>1</sup>, Caroline Mauger<sup>1</sup>, Marion Hommet<sup>1</sup>, Shailandra Segobin<sup>1</sup>, Odile Letortu<sup>1</sup>, Vincent De la Sayette<sup>1</sup>, Anne Quillard<sup>1</sup>, Hervé Platel<sup>1</sup>, Mathilde Groussard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000

### INTRODUCTION

- Hippocampus is thought to be an essential step for encoding new information in humans [1]
- Hippocampal damages in Alzheimer's type dementia (ATD) patients at a moderate to late stage are considered too critical to encode new information, even retrieved through recognition [2]
- However, few case studies report partial recognition of new songs with these patients [3]

**Objective : Assessing the possibility of recognition based memory for artistic visual (paintings) and auditory (music) items in people with ATD**

### METHODS

**Participants:** 28 patients diagnosed with ATD (11 moderate and 17 severe) and 23 controls (HC) (Table 1)

**Measures :** Level of familiarity with the Sense of familiarity (SoF) Scale (Figure 2)

#### Daily Exposition Sessions (3 to 8, ≈30mn)

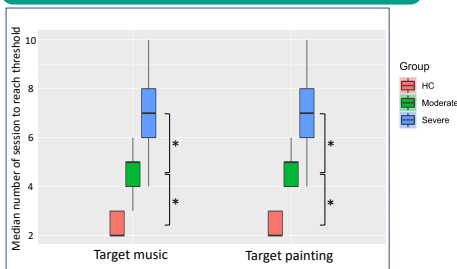
Exposition to 8 music and 8 paintings never encountered before (target), upon reaching learning threshold (SoFS score ≥ 4 for 75% of items)

#### Test session

Assessment of targets' learning, compared with new items never encountered before (distractors). An item is recognized when its SoFS score is ≥ 4

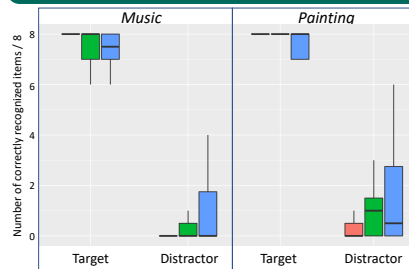
### RESULTS

A slower learning depending on the severity of the disease... (Figure 3)



Intergroup differences for every condition (Mann-Whitney U \*p<0,01)

... But no statistical differences in the recognition performance



Intercondition differences for every group, but no intergroup differences (Mann-Whitney U; p<0,01)

### CONCLUSION

- Recognition-based memory is still functional for ATD patients
- It relies on repeated exposure to stimuli in ecological settings
- It is driven through progressive increasing of the sense of familiarity [4]

### PERSPECTIVES

- Understanding the processes underlying this type of learning may help to further unravel human memory functioning [5,6]
- Increasing reliance on this form of learning could help caregivers providing better care

### Participants Characteristics

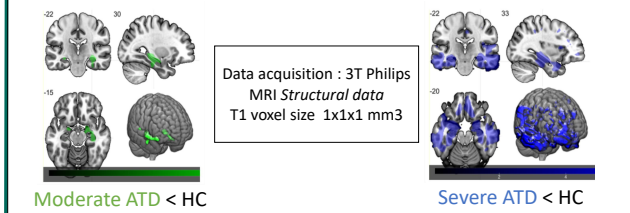


Figure 1: Voxel based morphometry differences between HC and ATD patients

Table 1: Demographic and neuropsychological characteristics of the participants

Group	N (F/M)	̄ Age [Rg]	̄ Educ. (yrs)	̄ CDR [Rg]	̄ MMSE[Rg]	̄ BEC 96 (/96)	̄ 5 words (/10)
HC	23 (19/4)	77,1 [70-86]	9,6	0[NA]	28,8[27-30]	91,5	7,0
Moderate	11 (9/2)	78,2[66-88]	10,1	1,3[1-2]	19,3 [15-25]	66,1	3,9
Severe	17 (15/2)	79,6[71-91]	9,3	2,4[2-3]	11,5 [3-18]	35,5	3,3

### Sense of familiarity (SoF) scale

Score	Behavioral response	Example of verbal answer
1	Neither recognition nor interest	Never heard it before in my life...
2	No recognition, signs of interest	I don't know this one, but it's pretty... Did you paint it?
3	Emergence of the SoF, Uncertainty	I feel like I have heard that before, but I am not quite sure... Yes, perhaps it rings a bell!
4	SoF, "yes", no context or wrong context	Oh, yes, sure, I like this one but where did that come from? *Humming* Maybe my parents used to listen to it, or maybe I heard it with my friend Elisa at the village dance?
5	SoF with imprecise context	Yeah, sure, I've seen it not that long ago... It was with you wasn't it?
6	Precise episodic memory	Yes, we listened to it together, last week, along with some other tunes and paintings. Then you asked me the same question.

Figure 2: Sense of Familiarity (SoF) Scale

### Increasing of the SoF for target paintings

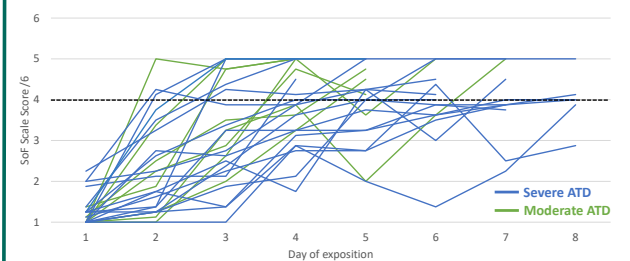


Figure 3: ATD subjects' familiarity for Paintings during exposition sessions

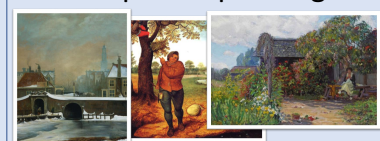
### Material details

#### Examples of music



Please ask me !

#### Examples of paintings



References : [1] Eichenbaum, H. (2004). *Neuron*, 44(1), 109–120; [2] Barbeau, E., Didic, M., Tramoni, E., Felician, O., Joubert, S., ... Poncet, M. (2004) *Neurology*, 62(8), 1317–1322;

[3] Groussard, M., Chan, T. G., Coppalle, R., & Platel, H. (2019) *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(3), 857–883; [4] Samson, S., Dellacherie, D., & Platel, H. (2009). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 245–255;

[5] Henson, R. N., & Gagnepain, P. (2010) *Hippocampus*, 20(11), 1315–1326; [6] Henke, K. (2010) *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 523–532.



## **Mise en lumière des capacités préservées d'apprentissage des personnes malades d'Alzheimer à un stade modéré à sévère à l'aide de l'art : Un autre regard pour un autre accompagnement**

La maladie d'Alzheimer (MA) est considérée depuis plus de 30 ans comme une pathologie de la mémoire empêchant l'apprentissage d'informations nouvelles en mémoire déclarative. Cependant, l'histoire de la neuropsychologie rapporte des cas de patients présentant des capacités d'encodage résiduelles malgré une amnésie non-dégénérative avec des lésions pourtant proches de celles de la MA. Si les tâches de laboratoire échouent à montrer ces capacités dans la MA dès les stades légers en utilisant des stimuli verbaux et picturaux neutres, nous avons étudié dans quelle mesure la musique et d'autres types de stimuli artistiques peuvent permettre de les révéler dans des conditions plus écologiques, notamment par l'exposition passive répétée. En utilisant une échelle d'apprentissage construite pour étudier l'évolution du sentiment de familiarité dans la MA, nous avons pu révéler et décrire des apprentissages nouveaux chez ces patients à des stades modérés à sévères, ainsi qu'en inférer la nature au regard des modèles de mémoire classiques et contemporains. Pour finir, nous proposons de discuter en quoi la prise en compte de ces capacités pourrait changer les représentations associées à la MA, et améliorer l'accompagnement proposé aux patients et à leurs aidants familiaux et professionnels.

**Mots-clés :** Neuropsychologie, Maladie d'Alzheimer, Musique, Art, Mémoire, Familiarité, Apprentissage

### **Revealing preserved learning capacities of people with Alzheimer's disease at a moderate to severe stage using art: Changing the way we look to change the way we care.**

For the past 30 years, Alzheimer's disease (AD) has been considered as a crippling memory disorder impairing any possibility of new learnings in declarative memory. However, in the history of neuropsychology, cases of residual encoding have been reported with amnesic patients presenting different etiologies despite showing lesions very similar to AD. Although using neutral verbal and pictural items in laboratory settings failed to report preserved learning capacities from the mild stages, we investigated how using music and other artistic items in ecological settings may reveal these capacities in AD patients at a moderate to late stage, notably by passive repeated exposition. By relying on a behavioral scale designed to study the evolution of the sense of familiarity in these patients, we were able to show and describe new learnings in this population, and inferring their nature in view of both classical and contemporary memory models. Finally, we offer suggestions to discuss how acknowledging these capacities could change the way AD is perceived, and how it could help caring for people affected by it and their familial and professional caregivers.

**Key words:** Neuropsychology, Alzheimer's disease, Music, Art, Memory, Familiarity, Learning