

Université de Lille (SHS)
Laboratoire SCALab UMR CNRS 9193 – Équipe DEEP

Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer

Thèse soutenue le 8 Septembre 2020

Écrit par :

Ophélie GLACHET

Sous la supervision de :

Pr Mohamad El Haj

Jury :

Pr Mohamad EL HAJ, Université de Nantes (Directeur)

Pr Stéphane RAFFARD, Université Paul Valéry - Montpellier III (Rapporteur)

Pr Fabrice BERNA, Université de Strasbourg (Rapporteur)

Pr Florence PASQUIER, Centre Hospitalier Universitaire de Lille (Examinateur)

Pr Jean-Louis NANDRINO, Université de Lille (Examinateur)

Dr Karim GALLOUJ – Centre Hospitalier de Tourcoing (Invité)

Il faut commencer à perdre la mémoire, ne serait-ce que par bribes, pour se rendre compte que cette mémoire est ce qui fait toute notre vie.

Luis Bruñel, *Mon dernier soupir*

REMERCIEMENTS

La soutenance de thèse de doctorat est un moment inoubliable et empreint de fierté, mais il ne faut pas oublier qu'elle est le fruit de nombreux efforts et d'une motivation sans faille. De mon point de vue, soutenir ma thèse n'aurait pas été possible sans le soutien de mes proches et de toutes les personnes qui m'ont accompagné. Vous trouverez dans cette partie le témoignage le plus humble que je puisse me permettre de donner à toutes les personnes qui m'ont entouré.

Monsieur le Professeur Berna et Monsieur le Professeur Raffard, je tenais à vous remercier pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Merci pour votre expertise et pour ces précieuses remarques qui m'ont permis d'aller plus loin et de perfectionner le manuscrit. Vous compter parmi les membres de ce jury est un véritable honneur.

Madame la Professeure Pasquier et Monsieur le Professeur Nandrino, un grand merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de prendre le temps d'assister à la soutenance et de me permettre de regarder ce travail sous des angles différents. Merci également au Dr Gallouj de participer à ce jury en qualité d'invité, merci pour ces discussions enrichissantes au CHR de Tourcoing.

Monsieur le Professeur El Haj, les mots ne seront retranscrire la reconnaissance que je vous porte. A travers ces trois années de thèse (et de votre suivi en Master), vous m'avez appris tant de choses que je ne saurai les énumérer en quelques lignes. Pour l'essentiel, vous m'avez ouvert la voix sur des travaux de recherches passionnants, et pour cela je vous dis merci. A travers votre confiance, vous m'avez permis de repousser mes limites et sous votre regard bienveillant j'ai pu réaliser des choses dont je me pensais incapable il y a seulement trois ans. Au court de cette thèse, vous avez été un véritable exemple, tant sur le plan de la recherche que sur le plan humain. Pour toutes les choses que vous m'avez enseigné je vous dis merci.

Ce travail a été réalisé et financé dans le cadre du projet INTERREG CASCADE. Nous sommes très reconnaissants pour le soutien de l'ensemble des partenaires européens et pour le financement de cette thèse.

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres du Laboratoire SCALab, pour leur bienveillance et leur dévouement. Vous côtoyer au quotidien a été un réel plaisir pour moi. Merci pour cette ambiance de travail chaleureuse. Un remerciement particulier à Manu et Sabine pour votre disponibilité et votre sincérité.

Merci aux membres de l'équipe DEEP pour votre expertise et vos conseils lors des séminaires. Merci au Professeur Antoine et au Docteur Gandolphe d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse et pour vos aiguillages lors de nos entretiens. Merci à Xavier Saloppé pour avoir participé à l'analyse émotionnelle des souvenirs autobiographiques.

Aux doctorants du laboratoire SCALab, vous côtoyer chaque jour et pouvoir partager avec vous fut un réel plaisir. Nos échanges ont été pour moi de vrais moments de bonheur. Merci à vous tous !

Merci aux directeurs d'EHPAD pour leur accueil et leur confiance. Merci de m'avoir permis de réaliser mes passations dans un environnement serein et pour l'intérêt que vous avez porté à la recherche clinique. Je tiens à remercier les psychologues des différents établissements pour avoir pris le temps de me guider et de m'introduire auprès des participants. Merci à toi Hervé pour ces discussions passionnantes et pleine d'humanité. Merci de faire tant pour que les résidents en EHPAD et le personnel de ces établissements soient considérées à leur juste valeur.

Je tiens également à dire un grand merci à l'ensemble des participants sans qui ce travail de thèse n'aurait pas été possible. Merci pour votre confiance et votre patience. Vos récits de vie m'ont beaucoup touché, même parfois bouleversée, mais ils m'ont avant tout permis de mener ce travail de thèse à son terme et de proposer des pistes de prise en charge clinique. Merci pour toutes celles et ceux qui en bénéficieront, je l'espère.

Merci à tous les Pharosiens et Pharosiennes. Au-delà des entraînements, l'effort physique, et tous ces moments de partage m'ont appris à me dépasser et à casser des barrières mentales. Vous m'avez appris des valeurs essentielles, et en particulier le dépassement de soi et l'entraide. Ces valeurs m'ont accompagné et aidé dans ce travail de thèse. Pour tout cela je vous dis merci !

Je voudrai également adresser un grand merci à ma Twingo, sans qui je n'aurais pas pu me rendre sur tous les lieux de passation. Tous ces kilomètres auront eu raison de toi... Mais tu as toi aussi, à ta façon, participé à ce travail de thèse.

Plus sérieusement, un grand merci aux membres de ma famille pour leur soutien inconditionnel, et tout particulièrement à mes parents qui m'ont toujours donné la possibilité de me consacrer à mes études dans les meilleures conditions. Papy, Mamie, Mémé ... ça y est, je ne vais officiellement plus à l'école ! ;)

Merci à toi Sébastien d'avoir toujours cru que je pouvais y arriver et pour m'avoir poussée dans les moments de doute. Merci pour ta patience, ta gentillesse, et pour toutes ces relectures ! Je ne peux rêver d'un meilleur partenaire.

Je voudrais terminer ces remerciements par un petit mot pour toi, Arthur. J'ai parfois entendu dire que donner naissance pendant la thèse était loin d'être une bonne idée. Je peux maintenant dire que ton arrivée parmi nous a été un moment merveilleux. Loin de rendre les choses plus difficiles, devenir mère a rendu ce travail de thèse bien plus évident. Merci à toi ...

Que ce travail de thèse soit un plaisir à lire, comme il a été pour moi, un grand moment de plaisir et d'accomplissement.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'affaiblissement de la mémoire autobiographique survient de manière précoce dans la maladie d'Alzheimer, caractérisé par une sémantisation des souvenirs personnels, une diminution de l'expérience subjective et par une incapacité à utiliser les représentations du passé afin de se projeter mentalement dans le futur. Des études menées chez l'individu jeune suggèrent que la stimulation olfactive est un indice particulièrement efficace, permettant d'augmenter la qualité du rappel autobiographique. Dans ce travail de thèse, nous avons entrepris quatre études menées chez des individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré, et dont l'objectif était d'évaluer les effets de la stimulation olfactive sur le contenu de la mémoire autobiographique, la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques et la capacité à se projeter dans le futur. Les résultats de ces deux premières études montrent que la stimulation olfactive améliore la spécificité, l'expérience subjective, le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques, et contribue à diminuer le temps nécessaire pour accéder aux souvenirs (étude 1 et 2). Dans une troisième étude, nous avons comparé les effets de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs récents et anciens. Les résultats de l'étude 3 montrent que les odeurs permettent d'augmenter la spécificité autobiographique pour l'ensemble des périodes de vie explorées. Enfin notre quatrième étude nous a permis de différencier les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de l'étude 4 suggèrent que la stimulation olfactive agit de manière similaire sur la spécificité, et le contenu émotionnel de ces deux types d'événements. En revanche, la stimulation olfactive ne contribue pas de manière équivalente au temps de récupération/construction et à la phénoménologie associée aux événements autobiographiques passés et futurs. De manière générale, ces travaux permettent de conclure à un effet positif de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur chez des individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré.

Mots clés : émotion; maladie d'Alzheimer; mémoire autobiographique; projection dans le futur; stimulation olfactive

ABSTRACT OF THE THESIS

Alzheimer's disease is associated with an impairment of autobiographical memory, characterized by an over-generalization of personal memories, a decrease in subjective experience as well as by difficulties to project themselves into the future. Several studies have shown that odor may alleviate decline of autobiographical retrieval in patients in the mild stage of Alzheimer's disease. In this thesis, we carried out four experimental studies to assess the effects of olfactory stimulation on the specificity of autobiographical memory, the distribution of autobiographical memory and the ability of patients to project themselves into the future to imagine upcoming personal scenarios. Findings of the Study1 and Study2 demonstrate that olfactory stimulation improves the specificity, subjective experience, as well as emotional content of autobiographical memories in patients with mild Alzheimer's disease. Findings of these two studies also demonstrate that olfactory stimulation reduces retrieval time of memories. In Study3, we compared the effects of olfactory stimulation on the recovery of recent and old memories. Results demonstrated that odors improved autobiographical specificity for all of the periods of life explored in the patients. In Study4, we compared the effects of olfactory stimulation on past and future thinking in patients with mild Alzheimer's disease. Results demonstrated that olfactory stimulation improves both the specificity and the emotional content of past and future thinking. However, olfactory stimulation did not contribute in the same way to the recovery / construction time and to the phenomenology associated with past and future autobiographical events. Overall, this thesis suggest that odor may be an effective cue to improve past and future thinking in patients with mild Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease; autobiographical memory; emotion; olfactory stimulation; projection into the future

TABLE DES MATIÈRES

1	<u>PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION THÉORIQUE</u>	10
1.1	LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	11
1.1.1	SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES EPISODIQUES ET SEMANTIQUES	11
1.1.2	ORGANISATION HIERARCHIQUE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	14
1.1.2.1	La base des connaissances autobiographiques	14
1.1.2.2	Le self de travail	15
1.1.3	RECUPERATION DIRECTE ET INDIRECTE DES SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES	17
1.1.4	TEMPORALITE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	19
1.1.4.1	Distribution temporelle des souvenirs en mémoire autobiographique	19
1.1.4.2	Mémoire autobiographique et projection dans le futur	22
1.1.5	CARACTERISTIQUES SUBJECTIVES DES SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES	24
1.1.5.1	La reviviscence	24
1.1.5.2	L'imagerie visuelle	25
1.1.5.3	Le contenu émotionnel	26
1.1.6	SUPPORTS ANATOMIQUES DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	26
1.2	DYSFONCTIONNEMENT DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	29
1.2.1	LA MALADIE D'ALZHEIMER : GENERALITES	30
1.2.2	DYSFONCTIONNEMENT DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	33
1.2.2.1	Sémantisation des souvenirs autobiographiques	33
1.2.2.2	Affaiblissement de l'expérience subjective	35
1.2.2.3	Amnésie rétrograde et antérograde	38
1.2.2.4	Projection dans le futur	39
1.2.3	PRISE EN CHARGE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	44
1.3	LA STIMULATION OLFACTIVE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	46
1.3.1	LA NATURE INVOLONTAIRE DES SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES INDICES PAR UNE ODEUR	47
1.3.2	LIENS ANATOMIQUES ENTRE LE SYSTEME OLFACTIF ET LES SUBSTRATS NEURONAUX DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE	48
1.3.3	EFFETS DES ODEURS SUR LA RECUPERATION DE SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES	50
1.4	PROBLEMATIQUE GENERALE	54

2 DEUXIÈME PARTIE : ETUDES EXPERIMENTALES DES EFFETS DE LA STIMULATION OLFACTIVE 57

2.1	ETUDE 1	61
2.2	ETUDE 2	75
2.3	ETUDE 3	90
2.4	ETUDE 4	103
2.4.1	ETUDE 4 : ANALYSE COMPLEMENTAIRE.....	131

3 TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE..... 141

3.1	LA STIMULATION OLFACTIVE AMELIORE LA QUALITE DU RAPPEL AUTOBIOGRAPHIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	144
3.1.1	LA SPECIFICITE AUTOBIOGRAPHIQUE	145
3.1.2	L'EXPERIENCE SUBJECTIVE ASSOCIEE AUX SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES.....	149
3.1.2.1	Affaiblissement de l'expérience subjective dans la maladie d'Alzheimer	151
3.1.2.2	Effets spécifiques de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer	153
3.1.3	LE CONTENU EMOTIONNEL DES SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES	155
3.1.4	LE TEMPS DE RECUPERATION DES SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES.....	159
3.2	LA STIMULATION OLFACTIVE AMELIORE LE RAPPEL DE SOUVENIRS AUTOBIOGRAPHIQUES RECENTS ET ANCIENS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	161
3.3	LA STIMULATION OLFACTIVE FACILITE LA GENERATION D'EVENEMENTS AUTOBIOGRAPHIQUES FUTURS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	166
3.3.1	SIMILARITES ENTRE LA GENERATION D'EVENEMENTS AUTOBIOGRAPHIQUES PASSES ET FUTURS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	168
3.3.2	EFFETS DE LA STIMULATION OLFACTIVE SUR LA SPECIFICITE, LE CONTENU EMOTIONNEL ET LE TEMPS DE RECUPERATION/ CONSTRUCTION DES EVENEMENTS AUTOBIOGRAPHIQUES PASSES ET FUTURS	169
3.3.3	EFFETS DE LA STIMULATION OLFACTIVE SUR LA PHENOMENOLOGIE DES EVENEMENTS AUTOBIOGRAPHIQUES FUTURS.....	171
3.4	MODELE THEORIQUE DES EFFETS DE LA STIMULATION OLFACTIVE SUR LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET LA PROJECTION DANS LE FUTUR DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER 173	
3.5	OUVERTURES CLINIQUES	176
3.6	LIMITES	177

4 QUATRIÈME PARTIE : CONCLUSION GÉNÉRALE..... 181

Références bibliographiques.....	180
----------------------------------	-----

Note. Ce travail de thèse est basé sur quatre études ayant fait l'objet de publications (2.1. ; 2.2. ;2.3. ; 2.4.). Ces études seront présentées dans leur format de publication en anglais, et en français pour l'étude 1 (2.1.). Chaque étude est introduite par un synopsis permettant faire le lien avec les objectifs généraux de ce travail de thèse. Les références de ces quatre études sont présentées ci-dessous. Pour l'analyse complémentaire de l'étude 4 (2.4.1), présentée dans le cadre d'un poster, nous avons conservé la langue Française et nous renvoyons le lecteur à la fin du manuscrit pour les références bibliographiques.

Etude 1 : Glachet, O., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Antoine, P., & El, M. H. (2018). Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 16(3), 311-320.

Etude 2 : Glachet, O., & El Haj, M. (2019). Emotional and phenomenological properties of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Brain sciences*, 9(6), 135.

Etude 3 : Glachet, O., Moustafa, A. A., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 41(6), 555-564.

Etude 4 : Glachet, O., & El Haj, M. (2020). Effects of olfactory stimulation on past and future thinking in Alzheimer's disease. *Chemical Senses*.

1 PREMIÈRE

PARTIE :

INTRODUCTION

THÉORIQUE

1.1 La mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique est définie comme la capacité à récupérer des informations dont l'objet de connaissance est le self (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Elle contient l'ensemble de nos souvenirs personnels, accumulés depuis notre plus jeune âge, et qui nous permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité (Piolino, 2003). En se référant au passé, la mémoire autobiographique permet à l'individu de se construire une histoire de vie, en cohérence et en correspondance avec ses objectifs, ses croyances et ses préoccupations actuelles (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Elle nous permet de revivre mentalement nos expériences passées, mais également d'orienter notre futur en accord avec les connaissances que nous avons sur nous-mêmes et sur le monde. Ainsi, la mémoire autobiographique participe à la construction et au maintien du self au cours du temps.

Afin de mieux cerner le contenu de la mémoire autobiographique nous évoquerons tout d'abord la distinction entre les souvenirs épisodiques et sémantiques. L'organisation de la mémoire autobiographique sera abordée avec le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique de Conway (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), permettant de distinguer différentes stratégies de récupération du souvenir. Dans cette première partie, nous reviendrons également sur la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques et sur la notion de projection dans le futur. Enfin, nous présenterons les caractéristiques subjectives ou phénoménologiques, indispensables lors de la construction de souvenirs autobiographiques spécifiques.

1.1.1 Souvenirs autobiographiques épisodiques et sémantiques

La structure de la mémoire autobiographique occupe une place encore débattue. Jusque dans les années 1980, le concept de mémoire autobiographique était utilisé de manière confondue avec celui de mémoire épisodique, définissant un système mnésique chargé de la récupération des informations personnellement vécues, situées dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition et associées à un sentiment de reviviscence (Tulving, 1985a). Toutefois, l'observation de patients cérébro-lésés, capables de récupérer des informations personnelles générales relatives à leur passé, en dépit d'un déficit lors de la remémoration de souvenirs

personnels spécifiques, a conduit à l'hypothèse selon laquelle la mémoire autobiographique ne contient pas uniquement des souvenirs d'événements épisodiques, mais également des informations générales portant sur le self (Kopelman, 1989; Tulving, Schacter, McLachlan, & Moscovitch, 1988).

Dans cette lignée, Conway et Pleydell-Pearce (2000) proposent de considérer la mémoire épisodique et la mémoire autobiographique non plus comme deux systèmes distincts, mais comme un système mnésique plus global contenant des événements allant du plus général au plus spécifique, c'est-à-dire des informations générales portant sur soi (connaissances personnelles sémantiques) et des souvenirs personnels, enrichis de détails perceptivo-sensoriels situés dans leur contexte d'encodage (informations épisodiques). A l'heure actuelle la distinction entre les composantes épisodique et sémantique de la mémoire autobiographique est largement partagée (Baddeley, 1992; Brewer, 1996; Dritschel, Williams, Baddeley, & Nimmo-Smith, 1992; Piolino et al., 2006; Piolino, Desgranges, & Eustache, 2000; Robinson & Swanson, 1990), et fait l'objet de terminologies distinctes. Ainsi, les aspects épisodiques de la mémoire autobiographique sont retrouvés sous les termes de mémoire autobiographique (Barclay, 1986; Barsalou, 1988; Wagenaar, 1986), mémoire personnelle (Franklin & Holding, 1977; Nigro & Neisser, 1983), ou encore mémoire des événements autobiographiques (Kopelman, 1989). A l'opposé, les aspects sémantiques de la mémoire autobiographique sont retrouvés sous les termes de mémoire des événements généraux (Conway & Bekerian, 1987) et mémoire sémantique personnelle (Kopelman, 1989).

Dans sa définition initiale, Tulving (1972) a développé le concept de mémoire épisodique en opposition avec celui de mémoire sémantique. La mémoire sémantique est définie comme l'ensemble des connaissances générales sur le monde, alors que la mémoire épisodique fait référence au rappel d'événements passés, vécus personnellement et situés dans le temps et dans l'espace. La mémoire épisodique et la mémoire sémantique ne sont pas seulement distinguées par le contenu des représentations en mémoire, mais aussi par un état de conscience subjectif différent au moment du rappel. D'après Tulving (1972, 1983, 1985), le rappel d'événements épisodiques est associé à la conscience auto-noétique, permettant à l'individu de revivre mentalement l'événement passé et d'assurer sa remémoration consciente, par le rappel de détails phénoménologiques comme les sensations/ perceptions, l'imagerie visuelle ou encore les émotions. La mémoire sémantique, quant à elle, est associée à la conscience noétique, qui renvoie au fait de savoir, sans être associée à la remémoration consciente de l'événement. Ainsi, selon cette définition, la mémoire épisodique devrait se

référer uniquement à la capacité à récupérer des informations personnelles situées dans un contexte spatio-temporel et accompagné par un sentiment de reviviscence, alors que les aspects sémantiques personnels seraient définis en l'absence de connaissances sur les circonstances entourant l'événement et par une incapacité à l'enrichir de détails phénoménologiques. Au début des années 2000, Tulving propose d'enrichir le concept de mémoire épisodique avec la notion de voyage mental dans le temps c'est-à-dire la capacité à revivre les événements passés et à se projeter dans le futur. La mémoire épisodique est alors définie comme la capacité à revivre mentalement des événements passés uniques et spécifiques, mais également comme la capacité à se projeter dans le futur, tout en imaginant les conséquences de nos actions dans un contexte spatio-temporel de référence (Tulving, 2001, 2002). Les événements épisodiques, qu'ils appartiennent au passé, ou qu'ils fassent référence à notre futur, sont accompagnés de caractéristiques subjectives ou phénoménologiques associées au contexte d'encodage (images mentales visuelles, détails perceptifs, émotionnels ou cognitifs). Dans une conception plus récente, Conway (2005) considère que ces caractéristiques subjectives sont des marqueurs de l'épisodicité des souvenirs autobiographiques. En revanche, le rappel d'éléments sémantiques (connaissances générales sur le monde) n'est pas associé à la conscience auto-néotique, et ne permet pas à l'individu de revivre ou d'imaginer l'événement dans un contexte spatio-temporel unique.

Lors du rappel de souvenirs autobiographiques, il est parfois difficile de faire une opposition stricte entre ces deux notions, l'individu alternant entre les informations épisodiques et sémantiques au sein d'un même souvenir (Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002). Dans cette logique, Baddeley (1992) propose que les aspects épisodiques et sémantiques de la mémoire autobiographique appartiennent à des domaines de connaissances à l'intérieur d'un système déclaratif plus large. Ces deux notions ne seraient pas indépendantes, mais appartiendraient à un domaine de connaissance qui se réfère au self (Baddeley, 1992; Brewer, 1986). De manière similaire, Conway (2005) souligne l'importance des relations entre la mémoire autobiographique et le self avec l'hypothèse suivante : nos souvenirs ne seraient pas stockés de façon permanente en mémoire à long terme et seraient soumis à l'oubli s'ils ne sont pas en lien avec nos objectifs au long terme et nos croyances. Dans la section suivante, nous reviendrons plus largement sur le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique de Conway (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), en soulignant l'importance du self lors de l'encodage et la récupération de nos souvenirs personnels.

1.1.2 Organisation hiérarchique de la mémoire autobiographique

Les conceptions actuelles convergent vers une organisation hiérarchique de la mémoire autobiographique à différents niveaux d'abstraction, partant des souvenirs généraux et abstraits, vers les événements les plus spécifiques, caractérisés par la présence de nombreux détails perceptivo-sensoriels (Piolino et al., 2000). Ce travail de thèse est basé sur le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique de Conway. D'après le modèle du Self Memory System (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000) (*figure 1*), la mémoire autobiographique est une construction dynamique et transitoire, générée à partir de la base des connaissances autobiographiques. La récupération de souvenirs en mémoire autobiographique est organisée par le self de travail (*working self*), dont le rôle est de maintenir une cohérence et une correspondance entre les objectifs et les préoccupations actuelles de l'individu, et les souvenirs autobiographiques. Dans la suite de cette section, nous reviendrons sur les deux éléments essentiels du Self Memory System (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000): la base des connaissances autobiographiques et le self de travail.

1.1.2.1 La base des connaissances autobiographiques

La base des connaissances autobiographiques est composée de connaissances personnelles, récupérées selon une organisation hiérarchique, à partir de trois formats de représentation emboîtés : les périodes de vie, les événements généraux, et les connaissances spécifiques d'événements (Conway, 2005).

Les périodes de vie constituent le niveau le plus général de la mémoire autobiographique. Elles sont définies comme de longs segments de vie mesurés en années ou en décennies, dont le début et la fin peuvent être clairement identifiés. Les périodes de vie contiennent des informations relatives à la localisation, la temporalité, les buts et les plans propres à une période donnée. Différentes périodes de vie peuvent être liées thématiquement sous la forme de représentations d'ordre supérieur comme le travail ou les relations (Conway, 1992; Linton, 1986). Au niveau intermédiaire du modèle se situent les événements généraux, mesurés en jours, en semaines ou en mois. Les événements généraux constituent le principal format de représentation, et le mode d'entrée le plus naturel en mémoire autobiographique. Ils sont également plus spécifiques, mais aussi plus hétérogènes que les périodes de vie, et contiennent des événements répétés ou étendus (sur une durée supérieure à 24 heures), mais

aussi des événements liés par un thème (ex : « la première année de médecine). Les connaissances spécifiques d'événements constituent le niveau le plus spécifique du modèle dont le contenu est mesuré en secondes, en minutes, ou tout au plus en heures. Les connaissances spécifiques sont considérées comme le « registre phénoménologique » de la mémoire autobiographique (Piolino et al., 2000), en ce sens qu'ils contiennent l'ensemble des détails perceptivo-sensoriels (image, sensations, émotions, odeur, sons ...) associés à la trace mnésique. Ces détails perceptivo-sensoriels sont récupérés dans la base de connaissances autobiographiques en fonction d'un ordre temporel et de leur signification personnelle (Anderson & Conway, 1993). Dans le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique, Conway et Pleydell-Pearce (2000) stipulent que les connaissances spécifiques d'événements peuvent être considérées comme un format de représentation séparé, et qui s'oppose aux connaissances générales et abstraites qui composent la base des connaissances autobiographiques. Ce type de représentation interviendrait notamment dans la distinction entre les événements épisodiques et sémantiques : la présence de détails perceptivo-sensoriels étant associée aux souvenirs épisodiques. De plus, la quantité d'informations phénoménologiques disponibles au moment du rappel serait associée à la spécificité (Williams, Healy, & Ellis, 1999) et à la vivacité des souvenirs autobiographiques (Brown & Kulik, 1977; Conway, 2005).

1.1.2.2 Le self de travail

Un autre élément clé du Self Memory System (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000) (*figure 1*), est le self de travail, considéré comme une composante complexe et dynamique, impliquant les processus de contrôle exécutif, et dont le rôle est de maintenir une certaine cohérence entre les buts, et les croyances de l'individu et le contenu de la mémoire autobiographique. Le self de travail contient les buts actuels et les aspirations de l'individu, et assure différentes fonctions au sein de la mémoire autobiographique, sous le contrôle des processus exécutifs et de la mémoire de travail. Il permet notamment d'empêcher l'émergence de souvenirs autobiographiques en incohérence avec nos croyances et notre image de soi. Le self de travail exerce également son influence lors de l'encodage de nouvelles informations en mémoire autobiographique, en privilégiant les informations utiles à l'atteintes de nos objectifs et en contribuant ainsi à l'intégration des connaissances conceptuelles sur le self (rôles, valeurs, croyances).

L'action du self de travail repose sur les principes de *correspondance* et de *cohérence* (Conway, 2005). La cohérence est le principe selon lequel le rappel de faits autobiographiques doit être en lien avec les croyances, l'image de soi et les aspirations actuelles de l'individu (Piolino et al., 2000). Selon le principe de correspondance, le souvenir autobiographique, au moment du rappel, doit correspondre à l'événement tel qu'il s'est produit au moment de l'encodage. Ainsi, le rappel d'événements autobiographiques est soumis à deux « forces », l'une dont le but est de maintenir une représentation stable de la trace mnésique au cours du temps (correspondance), et l'autre dont l'objectif est de reconstruire le passé en lien avec nos croyances et nos aspirations actuelles (cohérence) (Conway, 2005).

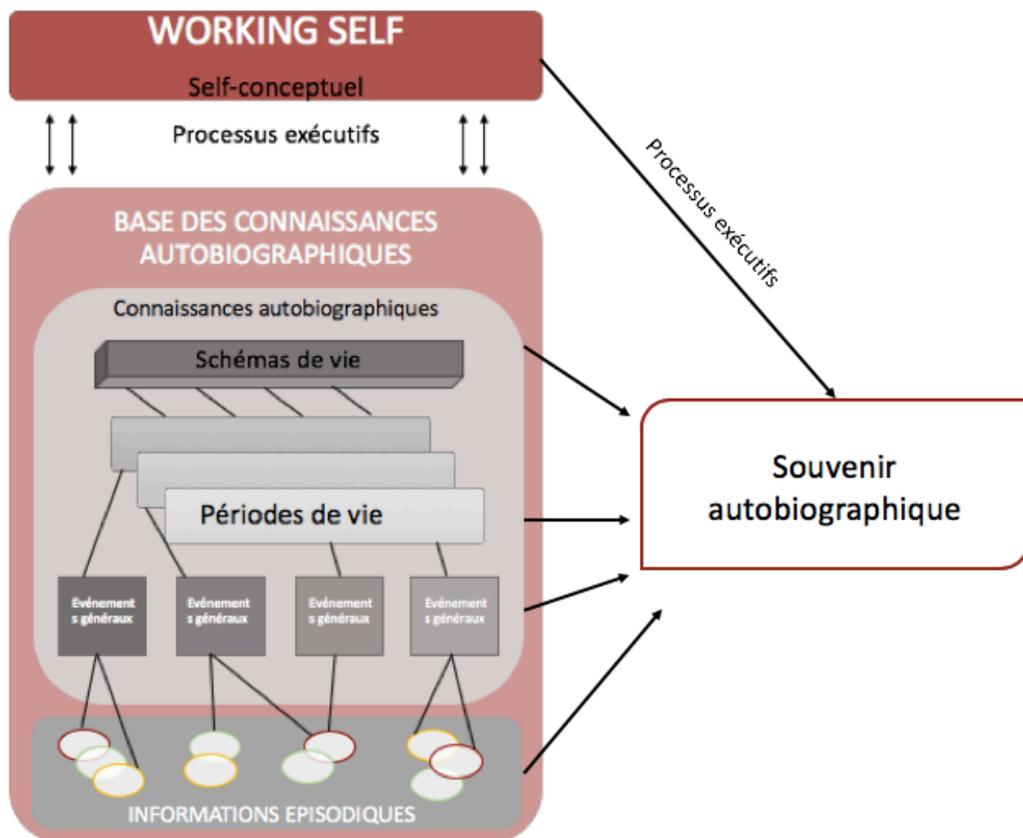


Figure 1. Organisation hiérarchique de la mémoire autobiographique selon le *Self Memory System*, (Conway, 2005).

Pour résumer, le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique de Conway nous apprend que les souvenirs autobiographiques sont organisés de façon hiérarchique au sein de la base des connaissances autobiographiques, selon des formats de représentation allant du plus général (les périodes de vie), au plus spécifique (les connaissances spécifiques d'événements). Ainsi, un souvenir épisodique peut être considéré comme un pattern de représentations stable, constitué à partir des trois formats de représentation. Le rappel de souvenirs autobiographiques est sous l'influence du self de travail permettant d'assurer la correspondance et la cohérence entre le contenu de la mémoire et le sentiment d'identité. Dans la suite de cette section, nous nous intéresserons à la manière dont les souvenirs autobiographiques sont récupérés au sein de la base des connaissances autobiographiques. Nous détaillerons plus spécifiquement les mécanismes impliqués lors de la récupération directe et indirecte des souvenirs autobiographiques.

1.1.3 Récupération directe et indirecte des souvenirs autobiographiques

La récupération d'un souvenir autobiographique peut se faire de manière directe ou indirecte (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Moscovitch, 1994, 1995). Selon Conway et Pleydell-Pearce (2000), la distinction entre ces deux stratégies de récupération repose sur les différents mécanismes d'activation au sein de la base des connaissances autobiographiques. Dans son modèle de la mémoire autobiographique, Conway propose de faire la distinction entre la récupération générative et la récupération automatique des souvenirs autobiographiques (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Ces deux stratégies de récupération des souvenirs sont illustrées dans la *figure 2*. La récupération générative est associée à un mécanisme de contrôle exécutif dont le rôle est de vérifier la correspondance entre les objectifs de l'individu (contrôle géré par le self de travail), et les indices exogènes (présents dans l'environnement) ou endogènes (initiés par le flux de pensée), à l'origine de la recherche du souvenir. Ainsi, la récupération du souvenir a lieu lorsque l'indice présent au moment du rappel rencontre une représentation correspondante en mémoire autobiographique. Toutefois, si l'indice ne rencontre pas de représentation pertinente au sein de la base des connaissances autobiographiques, la recherche du souvenir se poursuit (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). De ce fait, la récupération générative du souvenir est considérée comme un processus stratégique et long, impliquant les mécanismes de contrôle exécutif. Au contraire, la récupération automatique permet de passer outre le contrôle exécutif dans le but de créer des associations

directes au sein de la base des connaissances autobiographiques entre l'indice et les informations épisodiques. En ce sens, le processus automatique induit une récupération mnésique immédiate, sans effort, et serait d'avantage activé en présence d'indices sensoriels puissants présents dans l'environnement, eux même associés aux buts personnels actifs et facilement accessibles (Conway, 2005).

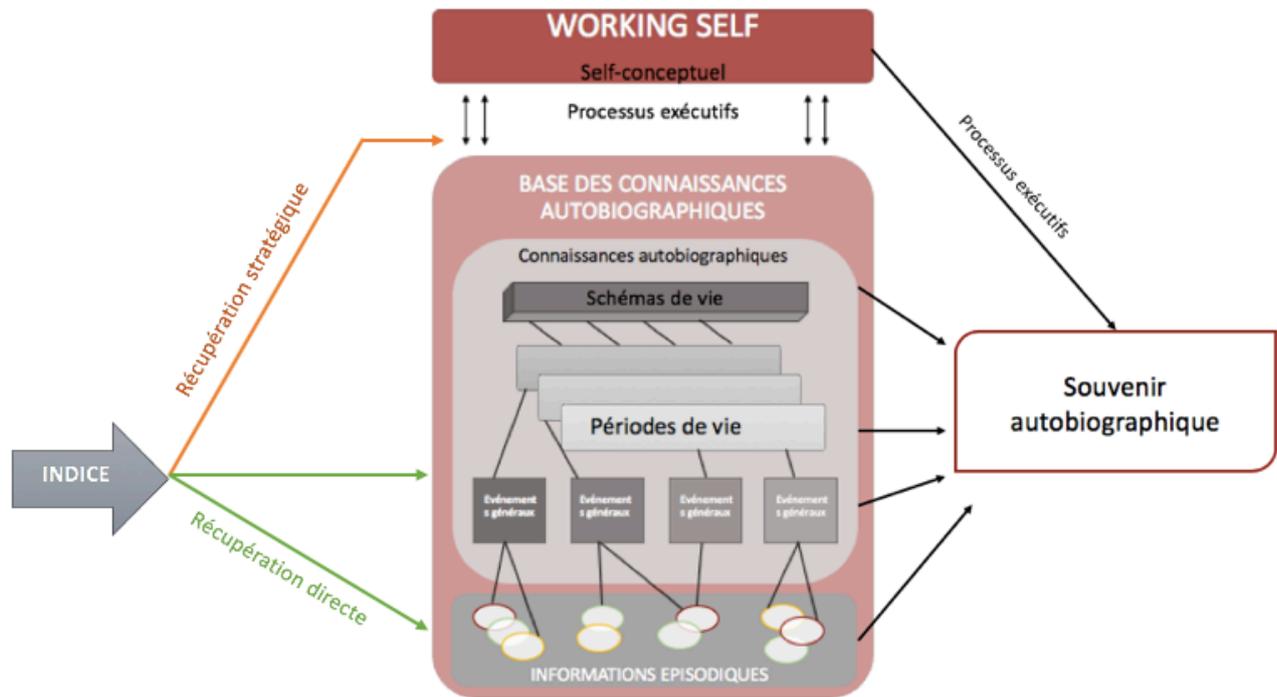


Figure 2. Récupération directe et stratégique des informations en mémoire autobiographique (Conway, 2005)

Moscovitch (1994, 1995) propose une distinction similaire à celle de Conway et Pleydell-Pearce (2000) lors de la récupération de souvenirs autobiographiques. Dans son modèle, il distingue deux stratégies de récupération du souvenir : la récupération associative et la récupération stratégique. La récupération associative est caractérisée par un accès rapide aux détails spécifiques du souvenir, la plupart du temps en réponse à un indice présent dans l'environnement au moment du rappel. Selon cette conception, l'accès au souvenir se fait de manière associative et dépendante de l'indice. En d'autres termes, la trace mnésique est activée via un processus automatique caractérisé par une interaction rapide entre l'indice et le souvenir.

Toutefois, lorsque la récupération du souvenir est complexe et demande un effort de récupération conscient (comme la majorité des tâches en laboratoire), la récupération stratégique du souvenir est nécessaire. Dans la récupération associative, la présence d'un indice sensoriel puissant (odeurs, musique ...) est suffisante pour accéder directement à un souvenir autobiographique spécifique, alors que dans la récupération stratégique, l'indice fournit seulement le point de départ à la recherche du souvenir (Moscovitch, 1994, 1995).

Pour résumer, la caractéristique commune entre les conceptions de Moscovitch et de Conway est la présence d'un indice sensoriel favorisant la mise en place d'une stratégie de récupération directe ou associative, et facilitant l'accès aux détails spécifiques des souvenirs autobiographiques. Les premières sections de l'introduction théorique ont permis de définir le contenu et l'organisation des souvenirs autobiographiques. Dans la suite de cette partie, nous aborderons la notion de temporalité en mémoire autobiographique, et plus spécifiquement la distribution temporelle des souvenirs en fonction des différentes périodes de vie.

1.1.4 Temporalité de la mémoire autobiographique

1.1.4.1 Distribution temporelle des souvenirs en mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique contient l'ensemble de nos souvenirs personnels, distribués depuis notre petite enfance, jusqu'aux périodes de vie les plus récentes. La distribution temporelle des souvenirs en mémoire autobiographique a fait l'objet de nombreuses études depuis les années 1970's. Dans une étude pionnière, Crovitz et Schiffman (1974) ont analysé la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques en fonction du temps écoulé depuis l'encodage. Avec la méthode des mots-indices, les auteurs ont mis en évidence l'existence d'une fonction de rétention décrite mathématiquement comme une fonction de puissance : le nombre de souvenirs décroît avec l'augmentation de l'intervalle de rétention. Autrement dit, la fonction de rétention peut être définie comme une courbe d'oubli dont les effets sont plus marqués pour les souvenirs récents, en comparaison aux souvenirs anciens.

La distribution temporelle des souvenirs autobiographiques a été largement étudiée par Rubin et collaborateurs, en considérant à la fois l'influence de l'intervalle de rétention, mais aussi celle de l'âge de l'individu au moment de l'encodage. Rubin et al (1986) ont dégagé un modèle permettant d'expliquer deux phénomènes classiquement observés dans la littérature :

l'augmentation du nombre de souvenirs pendant la période de 10-30 ans chez l'individu de plus de 40 ans, et au contraire, la diminution, voire l'absence de souvenirs encodés à l'âge préscolaire. A partir de ce constat, Rubin et al ont proposé de décomposer la distribution temporelle des souvenirs en trois composantes : la fonction de rétention, le pic de réminiscence et l'amnésie infantile (*figure 3*).

La fonction de rétention concerne les 20 années de vie les plus récentes (Rubin, 1986; Rubin & Schulkind, 1997). Elle est caractérisée par une augmentation de l'oubli en fonction de l'augmentation de l'intervalle de rétention. La fonction de rétention est majoritairement expliquée par une diminution de l'accessibilité des informations au cours du temps (Schacter, 1999). Le pic de réminiscence est défini par un accroissement des souvenirs encodés dans la période 10-30 ans, chez les individus âgés de plus de 40 ans (Rubin, 1986). Enfin, l'amnésie infantile correspond à une diminution des souvenirs encodés avant 6-7 ans (Rasmussen & Berntsen, 2009), voire une absence des souvenirs encodés avant l'âge de trois ans (Sheingold & Tenney, 1979).

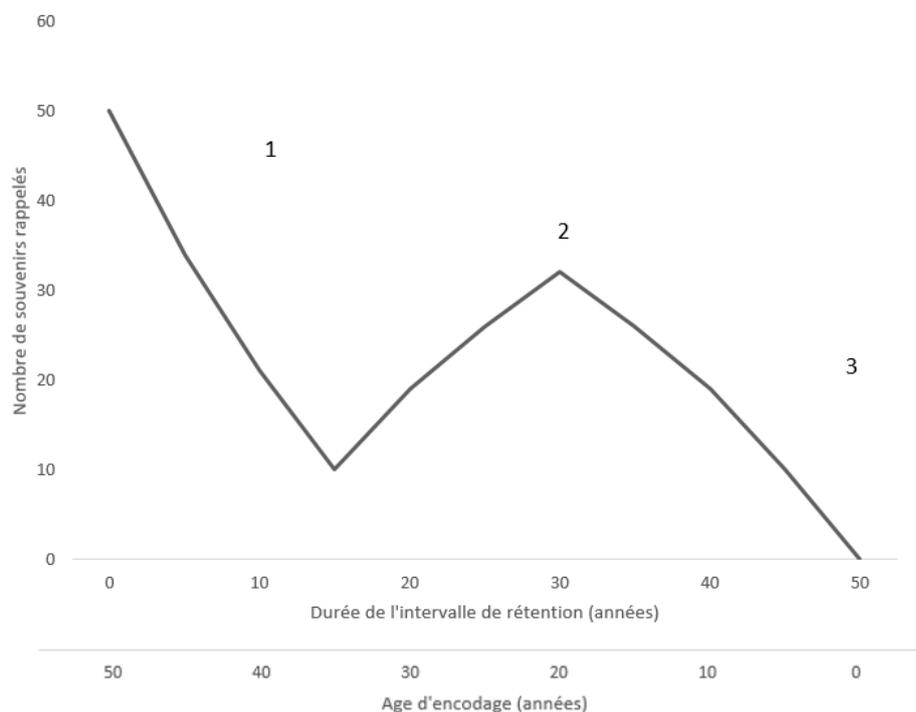


Figure 3. Distribution temporelle des souvenirs autobiographiques (Rubin, 1986) ; (1) fonction de rétention ; (2) pic de réminiscence ; (3) amnésie infantile.

Selon le modèle de Rubin (1986), le pic de réminiscence et l'amnésie infantile sont considérés comme des déviations au regard de la fonction de rétention, caractérisés par une augmentation ou par une diminution du nombre de souvenirs en comparaison à ce qui est prédit par le modèle. Les études portant sur la distribution temporelle des souvenirs ont également permis de mettre en évidence le fait que le pic de réminiscence et l'amnésie infantile ne dépendent pas de l'intervalle de rétention, mais de l'âge de l'individu au moment de l'encodage. Ces deux phénomènes ont fait l'objet de lignées de recherche distinctes dans la littérature.

Ainsi, il a été montré que les souvenirs appartenant au pic de réminiscence ne sont pas seulement plus nombreux, mais également plus précis, et plus importants au regard de l'individu (Rubin, Rahhal, & Poon, 1998). Selon Rubin et al (1998), la période entre 10-30 ans, et plus particulièrement la période entre 15-25 ans fait l'objet de nombreuses premières expériences (ex : premier emploi, premier logement), survenant au cours d'une période de changements rapides, laissant ensuite place à une période de relative stabilité. Les auteurs proposent ainsi que les souvenirs encodés pendant la période de changements rapides sont plus significatifs pour l'individu, et de ce fait plus facilement accessibles, ce qui peut expliquer pourquoi ils sont plus souvent remémorés.

Deux grands champs d'étude tentent d'expliquer l'amnésie infantile : d'une part les recherches portant sur la récupération de souvenirs de la petite enfance chez l'adulte (Rubin, 1986), et d'autre part, les recherches portant sur l'âge d'encodage des premiers souvenirs autobiographiques (Crovitz & Schiffman, 1974; Rubin, 1982; Usher & Neisser, 1993). Selon ces études, différents mécanismes pourraient intervenir dans l'amnésie infantile, les plus documentés sont le déficit d'encodage chez l'enfant, un déficit de récupération chez l'adulte, ou encore un mécanisme d'encodage particulier avant l'âge de 4-5 ans (Rubin, 1986; Wetzler & Sweeney, 1986). Selon plusieurs auteurs, l'amnésie infantile serait le résultat d'un manque de maturité des régions cérébrales impliquées dans la formation et la récupération de souvenirs épisodiques (Bachevalier, 1992; Newcombe, Lloyd, & Ratliff, 2007). De manière alternative, Howe, Courage et Edison (2003) suggèrent que l'amnésie infantile n'est pas la conséquence de l'immaturation du cerveau dans les premières années de vie, mais serait davantage liée à une absence de « self cognitif » avant l'âge de deux ans, autour duquel sont organisés les souvenirs. Selon cette conception, la récupération de souvenirs précoces chez l'adulte serait rendue complexe par une absence de cohérence entre les mécanismes de reconstruction des souvenirs orientés par le self chez l'adulte, et des mécanismes d'encodage détaché du concept de soi chez le jeune enfant.

Pour résumer, différents facteurs semblent influencer la fonction de rétention, avec des souvenirs plus facilement accessibles, alors que d'autres sont plus rapidement oubliés, voir inaccessibles. Parmi ces facteurs, les plus cités sont l'intervalle de rétention affectant la fonction de rétention et l'âge de l'individu au moment de l'encodage permettant d'expliquer le pic de réminiscence et l'amnésie infantile. Toutefois, d'autres interprétations suggèrent que le self influence la récupération de souvenirs appartenant à différentes périodes de vie, avec des souvenirs particulièrement importants pour la construction et le maintien du sentiment d'identité (pic de réminiscence), et au contraire, des souvenirs moins accessibles car incompatibles avec le self adulte (amnésie infantile).

1.1.4.2 Mémoire autobiographique et projection dans le futur

La temporalité de la mémoire autobiographique peut également être abordée avec la notion de voyage mental dans le temps. La capacité humaine à voyager mentalement implique d'une part la remémoration des événements passés (mémoire épisodique), et d'autre part, la capacité à se projeter dans le futur (Suddendorf & Corballis, 1997; Wheeler et al., 1997). Cette définition est fortement influencée par les conceptualisations récentes de la mémoire épisodique (Tulving, 1985, 2001). Selon Tulving, c'est la combinaison entre la mémoire épisodique et la conscience autoéotique qui permet à la fois de revivre nos expériences passées de manière consciente, et d'utiliser ces représentations afin d'imaginer les états possibles du self dans le futur. La capacité à se projeter dans le futur serait ainsi fortement influencée par les informations disponibles en mémoire autobiographique et par les objectifs et les motivations du self (D'Argembeau et al., 2012). Les souvenirs passés sont des représentations mentales transitoires générées à partir de détails sensoriels hautement spécifiques, et également à partir de connaissances sémantiques plus générales (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). De manière similaire, la projection dans le futur implique la combinaison de représentations mentales épisodiques appartenant au passé, et d'autres éléments plus généraux, extrapolés à partir des connaissances sémantiques (D'Argembeau & Van der Linden, 2006).

Plusieurs champs d'études ont permis de mettre en évidence des similarités entre la génération d'événements autobiographiques passés et futurs. Tout d'abord, les études développementales suggèrent que l'émergence des représentations épisodiques passées et futures se ferait de manière concomitante, entre trois et quatre ans (Atance & O'Neill, 2005; Levine, 2004; Suddendorf & Busby, 2005). Sur le plan cognitif, la génération d'événements

passés et futurs fait intervenir des processus communs tels que la récupération d'éléments contextuels, la simulation mentale, l'imagerie visuelle, ou encore l'attribution d'une signification personnelle (D'Argembeau et al., 2012). La similarité entre la génération d'événements passés et futurs peut être interprétée dans le cadre de la « constructive episodic simulation hypothesis » (Addis, Pan, Vu, Laiser, & Schacter, 2009; Addis, Wong, & Schacter, 2007). Selon cette hypothèse, la projection mentale dans le futur nécessite l'extraction de détails issus de la mémoire épisodique, et leur reconstruction en un scénario cohérent. En ce sens, la mémoire épisodique peut être considérée comme un processus central permettant d'unifier les deux aspects du voyage mental dans le temps.

Les études observationnelles en neuropsychologie suggèrent également l'existence de substrats neuronaux communs entre la remémoration d'événements passés et la génération d'événements futurs. Par exemple, Hassabis, Kumaran, Vann, et Maguire, (2007) ont montré que quatre patients amnésiques sur cinq, avec des lésions dans la région hippocampique, présentaient également des difficultés à générer des scénarios futurs. De manière similaire, les patients K.C. (Rosenbaum et al., 2005), et D.B. (Klein, Loftus, & Kihlstrom, 2002), présentant une amnésie sévère consécutive à des lésions dans le lobe temporal, étaient également incapables de générer des événements futurs. Ces résultats sont confirmés par les données de la neuro imagerie, en particulier des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettant d'identifier l'existence d'un réseau neuronal commun lors de la génération d'événement passés et futurs, incluant le cortex rétrosplénial, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard, Desgranges, Eustache, & Piolino, 2012).

Toutefois, bien que les événements autobiographiques passés et futurs partagent des processus développementaux, cognitifs et des substrats neuronaux communs, ces deux types d'événements peuvent être distingués sur le plan phénoménologique. D'Argembeau et al., (2003) ont montré un nombre de détails contextuels et sensoriels plus important pour les souvenirs passés, en comparaison aux événements futurs. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes études montrant une quantité de détails plus importante pour les souvenirs d'événements réels, en comparaison aux souvenirs d'événements imaginés (Johnson et al., 1988; McGinnis & Roberts, 1996). Selon d'Argembeau et al., (2003), la quantité de détails phénoménologiques plus importante lors de la remémoration de souvenirs passés joue un rôle crucial dans la distinction entre les événements réels et les représentations issues notre imagination, comme les rêves et les croyances (Mitchell & Johnson, 2000). Comme nous

l'avons vu dans la section 1.1.1., l'expérience subjective ou phénoménologique associée aux souvenirs participe à la construction de souvenirs spécifiques et permet à l'individu de revivre mentalement les événements passés (Conway, 2005). En ce sens, la présence de détails phénoménologiques est un élément indispensable au rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques. La prochaine section sera consacrée à la définition de l'expérience subjective associée au rappel de souvenirs autobiographiques, et plus particulièrement le phénomène de reviviscence, l'imagerie visuelle et le contenu émotionnel des souvenirs.

1.1.5 Caractéristiques subjectives des souvenirs autobiographiques

Selon William James (1890), l'expérience subjective est associée à la mémoire, car c'est à travers la remémoration que nous accédons à nos expériences passées et à nos émotions qui nous confèrent un sentiment subjectif, permettant de revivre mentalement notre passé. Les caractéristiques subjectives ou phénoménologiques sont définies comme l'ensemble des images mentales, des détails contextuels (lieu et temps), perceptifs et sensoriels (odeurs, musiques, sensations ...), et des émotions contenus dans la base des connaissances autobiographiques (Conway, 2005). Ces caractéristiques subjectives sont impliquées dans la construction de souvenirs épisodiques et participent à l'élaboration de représentations mentales complexes, ainsi qu'à la remémoration consciente (Johnson et al., 1988). Dans cette section nous reviendrons sur les différentes caractéristiques subjectives (reviviscence, imagerie visuelle, contenu émotionnel), impliquées dans l'élaboration de souvenirs autobiographiques épisodiques.

1.1.5.1 La reviviscence

La reviviscence autobiographique permet à l'individu de voyager mentalement dans le temps et confère un sentiment subjectif permettant de revivre nos expériences passées. La reviviscence est un élément indispensable de la mémoire épisodique, permettant de restituer le souvenir dans son contexte spatio-temporel d'encodage, et de l'enrichir de détails contextuels, perceptifs et émotionnels (Conway, 2001). La quantité de détails phénoménologiques participe à la spécificité du souvenir, permettant de distinguer les événements épisodiques, des représentations plus générales contenues dans la mémoire sémantique (Conway, 2005). La remémoration consciente permet également d'identifier nos souvenirs comme un état du self

dans le passé, pouvant être différencié des représentations mentales imaginées comme les rêves et les croyances. Enfin, la reviviscence est sous l'influence des but, des croyances et des motivations actuelles de l'individu et permet la récupération d'information riches et pertinentes au regard du self (Conway, 2005). Un autre élément important, favorisant le rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques est la présence d'image mentales visuelles, définies dans la section suivante.

1.1.5.2 L'imagerie visuelle

Nos souvenirs autobiographiques les plus vivaces – ceux accompagnés par un sentiment de reviviscence important – nous parviennent à l'esprit sous la forme d'image mentales visuelles (Rubin et al., 2003). En effet, il existe un large consensus selon lequel le contenu de la mémoire autobiographique est dominé par les images mentales visuelles (Brewer, 1996; Conway, 2009). Tout comme le phénomène de reviviscence, la présence d'images visuelles est l'une des caractéristiques clé de la mémoire autobiographique, et permet notamment de faire la différence entre les événements remémorés et les informations associées à un sentiment de familiarité. Les individus auraient d'avantage tendance à croire en la véracité de leurs souvenirs lorsqu'ils sont accompagnés d'images mentales visuelles (Clark et al., 2012; Rubin et al., 2003). La présence d'images mentales serait également l'un des meilleur prédicteur de l'expérience subjective de reviviscence lors de la récupération de souvenirs autobiographiques (Rubin, 2006; Rubin et al., 2003; Rubin & Siegler, 2004).

Si la mémoire autobiographique est dominée par les images visuelles, des lésions situées dans les aires cérébrales visuelles devrait se traduire par des difficultés à récupérer des souvenirs autobiographiques spécifiques. Cette hypothèse est confirmée par le cas de patients présentant des lésions occipitales acquises, associées à une capacité réduite à générer des images mentales visuelles pour les événements survenus avant la lésion (Greenberg & Rubin, 2003). Ogden (1993) rapporte le cas de patients présentant une amnésie rétrograde après une lésion occipitale bilatérale. Les seuls souvenirs rappelés étaient dominés par des éléments non visuels (olfactifs, auditifs, tactiles). Les données de la neuro imagerie supportent également l'idée selon laquelle l'imagerie visuelle joue un rôle important dans la mémoire autobiographique, avec l'activation des aires cérébrales visuelles pendant la récupération de souvenirs autobiographiques (Viard et al., 2007). Enfin, l'activation des aires cérébrales occipitales serait associée à la récupération de souvenirs autobiographiques spécifiques (Piolino

et al., 2009). Tout comme la reviviscence et l'imagerie visuelle, le contenu émotionnel peut influencer la manière dont les souvenirs autobiographiques sont récupérés.

1.1.5.3 Le contenu émotionnel

Les émotions modulent la formation et la récupération de souvenirs autobiographiques en favorisant leur maintien (Berntsen & Rubin, 2002; Brown & Kulik, 1977), et en exerçant une influence positive sur la quantité de détails contextuels et sensoriels rappelés (Buchanan, 2007; Talarico et al., 2004), en particulier pour les événements positifs (D'Argembeau et al., 2003). Ainsi, l'intensité et la valence émotionnelle semblent favoriser la récupération d'éléments épisodiques lors du rappel en mémoire autobiographique. Les caractéristiques spécifiques associées aux souvenirs autobiographiques émotionnels peuvent être expliquées par différents facteurs, et notamment le renforcement de la connectivité entre l'amygdale et l'hippocampe (Addis, Moscovitch, Crawley, & McAndrews, 2004; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2005; Greenberg et al., 2005), associée à une augmentation du nombre de détails épisodiques (Markowitsch et al., 2000; Smith et al., 2005) et de l'expérience subjective de reviviscence (Sharot et al., 2004, 2007). En plus de leurs qualités phénoménologiques, les souvenirs émotionnels favorisent la signification personnelle du souvenir et influent sur les buts et les motivations du self (Sharot et al., 2007). Comme nous l'avons vu, la récupération de souvenirs autobiographiques fait intervenir de nombreuses opérations comme le voyage mental dans le temps, la référence à soi, le contenu émotionnel, l'imagerie visuelle, l'attention ou encore les fonctions exécutives (Viard et al., 2007). La multiplicité et la multimodalité des représentations en mémoire autobiographique est sous-tendue par l'engagement d'un vaste réseau cérébral, au sein duquel, les activations sont modulées par différents facteurs comme la nature de la tâche ou les caractéristiques subjectives des souvenirs récupérés.

1.1.6 Supports anatomiques de la mémoire autobiographique

Dans cette partie, nous reviendrons sur l'identification d'un réseau central impliqué dans mémoire autobiographique et sur la manière dont les activations au sein de ce réseau sont modulées par les différentes opérations engagées lors de la récupération autobiographique. Nous reviendrons plus spécifiquement sur les régions cérébrales associées à la distinction entre

les souvenirs épisodiques et sémantiques, l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs.

Le développement des techniques de neuroimagerie, et notamment l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a contribué à l'identification d'un large réseau cérébral latéralisé à gauche, activé lors de la récupération de souvenirs autobiographiques et impliquant de manière quasi-systématique le cortex frontal médian, le lobe temporal médian, la jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire postérieur et le cervelet (Maguire, 2001). La latéralisation de ce réseau semble pouvoir être expliquée par l'utilisation d'un matériel verbal dans la majorité des études (Petrides, 2002). Toutefois, l'ensemble de ces régions ne seraient pas activées de manière simultanée, mais suivraient un déroulement temporel particulier, certaines régions étant activées pendant la phase précoce de la récupération alors que d'autres interviendraient plus tardivement. Les activations précoces seraient le reflet de l'initiation de la recherche du souvenir, associé à un processus de récupération stratégique (Moscovitch, 1995) et feraient intervenir les régions pré-frontales et temporales gauche. La phase tardive de la récupération autobiographique serait quant à elle associée au phénomène de reviviscence et feraient intervenir les régions cérébrales postérieures latéralisées à droite (Conway et al., 2003; Holland et al., 2011). L'implication des régions postérieures est notamment associée à l'imagerie visuelle (Cabeza & Nyberg, 2000; Conway et al., 2003; Gilboa, 2004; Levine, 2004), élément indispensable pour la récupération de souvenirs autobiographiques vivaces et ancrés dans un contexte spatio-temporel précis (Brewer, 1996; Conway, 1992; Greenberg & Rubin, 2003; Rubin & Greenberg, 1998).

Dans l'étude de la mémoire autobiographique, la dissociation la plus étudiée est celle qui oppose la récupération de souvenirs épisodiques et sémantiques (Baddeley, 1992; Brewer, 1996; Dritschel et al., 1992; Piolino et al., 2000, 2006a; Robinson & Swanson, 1990). Des études en neuropsychologie clinique ont mis en évidence une altération de la récupération épisodique et une relative préservation des représentations sémantiques chez des patients avec une lésion du lobe temporal médian, touchant particulièrement l'hippocampe (Klein & Gangi, 2010; Steinworth, Levine, & Corkin, 2005). L'activation cérébrale spécifique associée à la récupération d'événements épisodiques a été confirmée par les données de la neuroimagerie, avec l'implication du lobe temporal médian et du cortex pré-frontal médian (Bonnici et al., 2012; Martinelli et al., 2013). Plus spécifiquement, l'activité de l'hippocampe serait associée à une augmentation de la vivacité et du nombre de détails contextuels lors de la récupération de souvenirs autobiographiques (Addis, Moscovitch, Crawley, & McAndrews, 2004; Moscovitch

et al., 2005). La récupération de souvenirs sémantiques serait d'avantage associée à l'activation du cortex temporal ventro-latéral incluant le gyrus fusiforme et le cortex temporal antérieur (Addis, McIntosh, Moscovitch, Crawley, & McAndrews, 2004; Levine, 2004). Les patterns d'activation distincts lors du rappel de souvenirs épisodiques et sémantiques supportent l'idée selon laquelle ces deux types de représentations sont de nature différente, tant sur les mécanismes cognitifs mis en jeu, que sur les substrats neuronaux sous-jacents.

Dans une méta-analyse incluant 24 études en tomographie par émission de positons et en IRMf, Svoboda et al, (2006) ont confirmé l'existence d'un réseau cérébral central associé à la mémoire autobiographique. Les auteurs ont également mis en évidence des patterns d'activations secondaires et tertiaires lors de la récupération autobiographique. Ces régions ne sont pas systématiquement activées, mais dépendent de différents facteurs comme l'âge du souvenir, ses caractéristiques phénoménologiques (vivacité, niveau de détail), ou encore son contenu émotionnel. Dans cette lignée, Addis et al (2004) se sont intéressés aux qualités phénoménologiques contribuant à la reviviscence en mémoire autobiographique (signification personnelle, niveau de détail et émotions), en lien avec l'activité de l'hippocampe. Les résultats montrent une activation supérieure du complexe hippocampique pour les souvenirs plus détaillés, plus forts émotionnellement et associée à une forte signification personnelle. Cette étude a également permis de mettre en évidence une activation hippocampique spécialisée pour chacune de ces caractéristiques. Ainsi, un haut niveau de détail serait associé à une augmentation de l'activité des régions postérieures de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique, les aspects émotionnels seraient en lien avec l'activité de l'hippocampe gauche et du gyrus cingulaire antérieur, et la signification personnelle serait associée à une augmentation de l'activité de l'hippocampe gauche, du thalamus et du précuneus. Ces patterns d'activation spécialisés semblent cohérents avec l'hypothèse d'une spécialisation des régions de la formation hippocampique dans l'intégration et la récupération des différents aspects de la mémoire autobiographique (Addis et al., 2004).

Les émotions semblent être un facteur puissant permettant de moduler l'activité cérébrale lors du rappel de souvenirs autobiographiques (Fink et al., 1996; Markowitsch et al., 2003; Piefke et al., 2003; Segal et al., 1996; Svoboda et al., 2006). Contrairement au pattern d'activation classique de la mémoire autobiographique latéralisé à gauche, les émotions associées aux souvenirs seraient liées à une activation bilatérale au sein du réseau central (Fink et al., 1996). De manière générale, la récupération de souvenirs émotionnels est caractérisée par un désengagement des structures cérébrales impliquées dans les traitements cognitifs de haut

niveau (Drevets & Raichle, 1998; Mayberg et al., 1999), et par une augmentation de l'activité au sein des régions spécialisées dans le traitement des stimuli émotionnels comme l'amygdale (Hamann et al., 1999; Maratos et al., 2001; McGaugh, 2002) et l'insula (Davidson & Irwin, 1999).

Pour résumer, la récupération de souvenirs autobiographiques est le résultat de nombreuses opérations agissant de concert pour assurer, non seulement la récupération d'événement épisodiques, mais également l'expérience subjective associée à un état de conscience auto-noétique (voyage mental dans le temps, imagerie visuelle, émotions ...). La complexité des opérations mises en jeu se traduit par l'engagement d'un vaste réseau cérébral dont l'activation est modulée par les caractéristiques du souvenir et par la nature de ses représentations en mémoire autobiographique. Au sein de ce réseau, le lobe temporal médian et le cortex pré-frontal semblent jouer un rôle particulièrement important dans le processus d'initiation de la recherche du souvenir. Les structures cérébrales impliquées dans la récupération autobiographique sont des cibles privilégiées des processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer, pouvant expliquer en partie le déficit en mémoire autobiographique observé chez ces patients. Le dysfonctionnement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer sera détaillé dans la section suivante.

1.2 Dysfonctionnement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Dans cette partie, nous évoquerons les caractéristiques démographiques, anatomopathologiques et cliniques de la maladie d'Alzheimer. Nous aborderons ensuite les conséquences de la maladie d'Alzheimer sur le rappel de souvenirs autobiographiques récents et anciens (diminution de la capacité à rappeler des souvenirs spécifiques et affaiblissement de l'expérience subjective). Nous reviendrons également sur les mécanismes sous-jacents aux déficits lors de la récupération de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer.

1.2.1 La maladie d'Alzheimer : généralités

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative liée à l'âge (McKhann et al., 2011). Elle est caractérisée par un déclin cognitif, débutant généralement par une incapacité à rappeler les événements récents, avant de s'étendre progressivement aux autres fonctions intellectuelles. Les dysfonctionnements cognitifs sont associés à une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, pouvant aller jusqu'à la dépendance, nécessitant une prise en charge par des professionnels, en institution ou à domicile.

La prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge. Si elle reste relativement rare avant l'âge de 60 ans, le risque de développer la maladie augmente de 0,5% par an, entre 65 et 70 ans, puis de 6 à 8% par an, après 85 ans (Mayeux & Stern, 2012). Selon une étude épidémiologique menée en 2005, 24,2 millions de personnes souffrent de démence dans le monde, avec 4,6 millions de nouveaux cas par an (Ferri et al., 2005; Mayeux & Stern, 2012). La maladie d'Alzheimer représente 70 à 75% des cas de démences (Fratiglioni & Wang, 2000). En France, on estime à 754 000 le nombre de personnes touchées par la maladie, soit 1,2% de la population générale et 2,8% de la population active (Mura et al., 2010). En 2050, avec le vieillissement de la population, ce chiffre pourrait être multiplié par 2,4 et atteindre 1 813 000 cas, soit 2,6% de la population totale et 6,2% de la population active. La maladie d'Alzheimer représente donc un enjeu de santé public et économique important, rendant nécessaire le développement de méthodes de prises en charge, visant à ralentir le déclin cognitif et à favoriser l'autonomie des patients le plus longtemps possible.

Sur le plan cérébral, la maladie d'Alzheimer est associée à deux types de lésions présentes en quantité plus importante que dans le vieillissement normal : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques bêta-amyloïdes (plaques séniles). Les dégénérescences neurofibrillaires sont la conséquence de l'accumulation intra-neuronale des protéines « tau » anormalement phosphorylées (Derouesné, 2006). Selon l'hypothèse « tau », l'accumulation de cette protéine dans le domaine intracellulaire provoque l'apparition de microtubules, perturbant le trafic à l'intérieur de la membrane, et entraînant la mort du neurone (Schindowski et al., 2008). Selon l'hypothèse classique, les plaques bêta-amyloïdes résultent d'une accumulation pathologique du peptide bêta-amyloïde. Lorsqu'il est présent en quantité normale dans le cerveau, le peptide bêta-amyloïde exerce un rôle de régulateur dans la fente synaptique (Priller et al., 2006), et serait également important pour la plasticité neuronale (Turner et al., 2003).

Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires entraînent une atrophie cérébrale touchant principalement le lobe temporal interne (Derouesné, 2006). Les régions les plus touchées par ces lésions sont l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur, structures fortement impliquées dans le fonctionnement de la mémoire épisodique (Chételat et al., 2007). Les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont également associées à une diminution significative du volume de matière grise dans le lobe temporal médian, touchant principalement le cortex entorhinal, l'hippocampe et le gyrus para-hippocampique (Ohnishi et al., 2001). Les études en neuro imagerie suggèrent que l'atrophie cérébrale suit un déroulement temporel évoluant de manière parallèle aux stades cliniques de la maladie, et touche de manière précoce les lobes temporaux et pariétaux, puis les lobes frontaux. L'atrophie des lobes frontaux est observée spécifiquement dans les stades avancés de la maladie d'Alzheimer (Derouesné, 2006). La dégénérescence cérébrale est associée à l'apparition de troubles cognitifs, entravant progressivement l'autonomie des patients. La maladie d'Alzheimer est principalement caractérisée par la présence d'une atteinte mnésique, avant de s'étendre à l'ensemble des domaines de la cognition. Les prochains paragraphes seront consacrés à la présentation des troubles cognitifs classiquement observés dans la maladie d'Alzheimer, en particulier l'atteinte de la mémoire autobiographique.

Les troubles des fonctions exécutives sont considérés comme l'un des marqueurs les plus précoces de la maladie d'Alzheimer (Bäckman et al., 2005). Le dysfonctionnement exécutif est caractérisé par une altération de différentes fonctions et notamment, l'inhibition cognitive, la planification, la flexibilité mentale ou encore la fluidité verbale (Amieva et al., 2004; Belleville et al., 2008; Giovannetti et al., 2008; Passini et al., 1995; Rainville et al., 1998). La maladie d'Alzheimer est également caractérisée à une atteinte du langage. L'atteinte du langage oral est plus précoce que celle du langage écrit (Lambert et al., 1996), et peut être associée à un manque du mot, en conversation ou lors des épreuves de dénomination, (Giffard et al., 2008), suivi par l'apparition d'un déficit phonologique et syntaxique, avec la présence de néologismes et de paraphasies, et un déclin des capacités de compréhension, entravant la communication (Giffard et al., 2008). Dans les stades les plus avancés de la maladie, le langage oral est très perturbé et s'apparente à une aphasie globale (Giffard et al., 2008).

Malgré l'hétérogénéité des atteintes cognitives, la plainte mnésique reste le trait le plus caractéristique de la maladie d'Alzheimer et constitue souvent le motif primaire de consultation clinique. Les troubles mnésiques surviennent très tôt dans la maladie et constituent un élément indispensable au diagnostic. Des études en neuropsychologie mettent en évidence un

affaiblissement des capacités de mémoire de travail dans la maladie d'Alzheimer. Les patients avec une maladie d'Alzheimer présentent des capacités inférieures à celles des individus âgés sains pour les tâches d'empans auditifs (boucle phonologique) et visuels (calepin visuo-spatial) (Giffard et al., 2008; Hulme et al., 1993). La maladie d'Alzheimer est également caractérisée par une atteinte de l'administrateur central de la mémoire de travail, avec des performances déficitaires pour les tâches d'attention divisée (Baddeley et al., 1991) et les paradigmes de double tâche (Collette et al., 1999; Kalpouzos et al., 2005).

La maladie d'Alzheimer est associée à un déficit d'encodage, de stockage et de récupération en mémoire épisodique (Eustache et al., 2006). Au cours d'une évaluation neuropsychologique, l'une des épreuves les plus couramment utilisée pour évaluer la mémoire épisodique est l'épreuve de Grober et Buschke (1987), « rappel libre – rappel indicé 16 items » (Desgranges & Eustache, 2003; Van der Linden et al., 2004). Lors de cette épreuve, les patients avec une maladie d'Alzheimer présentent des difficultés dès la phase d'encodage, avec un score faible pour le rappel immédiat (Eustache et al., 2006). La détérioration des mécanismes d'encodage compromet le rappel libre des informations (Grober & Kawas, 1997), qui s'accompagne également de nombreuses intrusions (Desgranges et al., 2002). De plus, lors de la phase de récupération, les patients avec une maladie d'Alzheimer bénéficient peu des indices catégoriels (Tuokko et al., 1991). L'altération des mécanismes de stockages en mémoire épisodique se manifeste par une incapacité à récupérer les informations lorsque le rappel est différé (Larrabee et al., 1993). La mémoire sémantique est altérée de manière précoce dans la maladie d'Alzheimer (Hodges & Patterson, 1995). Lors d'une épreuve de dénomination, le déficit en mémoire sémantique se manifeste par des réponses super-ordonnées, ou l'utilisation de termes prototypiques (« animal » pour « chien »), et par des paraphrasies sémantiques (« mouche » pour « abeille ») (Eustache et al., 2006).

Les résultats concernant l'atteinte ou la préservation de la mémoire procédurale sont plus mitigés (Eustache et al., 2006). Les épreuves reposant sur un apprentissage perceptivo-moteur font généralement état d'une préservation de la mémoire procédurale dans la maladie d'Alzheimer, tandis que les épreuves portant sur l'apprentissage de procédures perceptivo-verbales (lecture en miroir) ou cognitives (résolution de la tour de Hanoï), sont plus divergents (Eustache et al., 2006). Bien que la mémoire procédurale apparaisse généralement préservée dans les stades débutant de la maladie d'Alzheimer, les perturbations des autres composantes mnésiques (mémoire de travail, mémoire épisodique ...) vont entraver l'acquisition de la procédure avant que celle-ci puisse être automatisée. Comme nous l'avons vu, la maladie

d'Alzheimer altère considérablement le fonctionnement mnésique que ce soit au niveau déclaratif, ou implicite. Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons spécifiquement aux dysfonctionnements de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer, aux mécanismes cognitifs et aux substrats neuronaux sous-jacents.

1.2.2 Dysfonctionnement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

L'une des premières caractéristiques de l'affaiblissement autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est la sémantisation des souvenirs personnels, c'est-à-dire la diminution des souvenirs spécifiques au profit d'un nombre plus important de souvenirs vagues et généraux.

1.2.2.1 Sémantisation des souvenirs autobiographiques

Dans le domaine de la mémoire autobiographique, le vieillissement est associé à une transition des souvenirs spécifiques vers le rappel de souvenirs de plus en plus généraux. En lien avec ce point de vue, les études portant sur le vieillissement normal ont montré un affaiblissement lors du rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques (évocation de détails concernant le contexte spatio-temporel, les perceptions, les pensées), au profit d'un nombre plus important de souvenirs sémantiques (connaissances générales sur soi) (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2006a, 2010a). Le phénomène de sémantisation des souvenirs autobiographiques est exacerbé dans la maladie d'Alzheimer, et de nombreuses études rapportent un nombre plus important de souvenirs généraux chez ces patients en comparaison aux individus âgés (Barnabe et al., 2012; El Haj et al., 2011; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Graham & Hodges, 1997; Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; M. Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009; Moses et al., 2004; Müller et al., 2013; Seidl et al., 2011). Le passage des événements spécifiques vers les événements généraux dans la maladie d'Alzheimer a été observé en dépit d'instructions explicites visant à favoriser le rappel de souvenirs épisodiques situés dans un contexte spatio-temporel précis (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Piolino et al., 2003).

La surgénéralisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer pourrait être expliquée par le fait que le rappel d'événements sémantiques permet un accès plus rapide aux connaissances de soi en comparaison aux jugements effectués sur la base des

souvenirs épisodiques (Morris & Mograbi, 2013). De plus, le rappel de souvenirs épisodiques repose sur des stratégies de récupération génératives et complexes, partant des connaissances générales vers les informations spécifiques (Conway, 2005). De manière générale, les individus avec une maladie d'Alzheimer présentent un déficit lors du rappel de souvenirs autobiographiques (Addis et al., 2004; El Haj et al., 2011; Fromholt & Larsen, 1991; Greene et al., 1995), et ce déficit est plus important pour les souvenirs épisodiques en comparaison aux souvenirs sémantiques (Addis et al., 2004; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Piolino et al., 2002). L'augmentation du nombre de souvenirs sémantisés dans la maladie d'Alzheimer pourrait avoir pour rôle de compenser les difficultés liées au rappel de souvenirs épisodiques. Ce mécanisme de compensation est visible par le biais des techniques d'imagerie cérébrale. Dans une étude en IRMF, Meulenbroek, Rijpkema, Kessels, Rikkert et Fernández (2010) ont identifié un pattern d'activation cérébral lié à la sémantisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude montrent une activation cérébrale commune chez les patients Alzheimer et chez les individus âgés contrôles, en lien avec le rappel d'événements autobiographiques. Chez les participants Alzheimer, on retrouve une activation cérébrale plus importante dans le gyrus pré-frontal inférieur gauche, le cortex pré-frontal ventro médian et le précuneus gauche, corrélée négativement avec le volume de l'hippocampe. Selon les auteurs, ce pattern d'activation spécifique sous-tend la généralisation des souvenirs dans la maladie d'Alzheimer et le passage des souvenirs épisodiques vers le rappel d'événements sémantiques.

La surgénéralisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer est également à l'origine d'une transition de la conscience auto-noétique vers la conscience noétique. Ce phénomène a été observé par Piolino et al (2003) avec le paradigme Remember/ Know, dans lequel la réponse Remember fait référence à la conscience auto-noétique, alors que la réponse Know fait référence à la conscience noétique. Dans cette étude, les participants Alzheimer devaient répondre « je me souviens » (Remember), lorsqu'ils étaient capables de rappeler un événement spécifique situé dans son contexte spatio-temporel d'origine, et « je sais » (Know), lorsqu'ils pouvaient seulement dire que cet événement s'est produit, sans être capables d'évoquer des éléments liés au contexte. Les résultats montrent une proportion plus importante de réponses « Know » en comparaison aux réponses « Remember » chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Autrement dit, les patients avec une maladie d'Alzheimer ont une faible capacité à retrouver des événements spécifiques, attribuée notamment au passage de la capacité à revivre mentalement le passé (conscience auto-noétique),

vers un sentiment général de familiarité (conscience noétique), souvent exprimé par les patients comme « un sentiment d’avoir déjà vécu cela auparavant ».

La relative préservation des souvenirs sémantiques dans les premiers stades de la maladie d’Alzheimer peut être interprétée au regard de la théorie de la trace multiple (« Multiple Trace Theory ») (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Contrairement aux souvenirs épisodiques, les souvenirs sémantiques anciens ne sont plus dépendants de l’activité du lobe temporal médian. Après plusieurs cycles de récupération, les souvenirs sémantiques sont transférés vers le néo-cortex (en particulier le lobe temporal antérieur gauche (Budson & Price, 2005)). De ce fait, les souvenirs sémantiques peuvent être récupérés de manière indépendante du lobe temporal médian, alors que les souvenirs épisodiques restent dépendants des interactions entre l’hippocampe et le néo-cortex. D’après ce modèle, les souvenirs autobiographiques sémantiques devraient être moins affectés par les processus neuropathologiques de la maladie d’Alzheimer, en particulier l’atrophie hippocampique (Pennanen et al., 2004). Cette hypothèse pourrait expliquer les observations cliniques en faveur d’une meilleure récupération des souvenirs sémantiques en comparaison aux souvenirs épisodiques. Toutefois, la théorie de la trace multiple ne s’applique pas au déclin mnésique autobiographique dans les stades sévères de la maladie, en raison de l’altération des structures cérébrales associées au rappel d’événements sémantiques. Dans la maladie d’Alzheimer, la sémantisation des souvenirs personnels conduit inévitablement à un affaiblissement de l’expérience subjective associée au souvenir. La prochaine section sera dédiée à l’explication de ce phénomène.

1.2.2.2 Affaiblissement de l’expérience subjective

L’expérience subjective est un élément essentiel au rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques et participe à la conscience auto-noétique, assurant le rappel de souvenirs spécifiques, ancrés dans leur contexte spatio-temporel d’origine. Comme nous l’avons vu, la maladie d’Alzheimer est associée à une sémantisation des souvenirs autobiographiques caractérisée par le passage de la conscience auto-noétique à la conscience noétique. Les changements liés au rappel de souvenirs autobiographiques conduisent à un affaiblissement de l’expérience subjective limitant l’accès aux détails phénoménologiques.

Avec le test de mémoire autobiographique (Williams & Broadbent, 1986), à partir duquel les événements évoqués sont considérées comme spécifiques si leur durée s’étend sur

moins de 24 heures, Moses et al (2004) ont comparé les souvenirs évoqués par des individus avec une maladie d'Alzheimer, à ceux d'individus âgés contrôles. Avec ce système de cotation Moses et al (2004) ont montré que les souvenirs autobiographiques évoqués par les patients étaient moins spécifiques en comparaison aux souvenirs évoqués par les individus âgés. Un pattern de résultat similaire a été retrouvé par Irish, Lawlor, O'Mara, et Coen (2011) avec la méthode de l'interview autobiographique. Dans cette tâche, il était demandé aux participants de retrouver des souvenirs autobiographiques détaillés et chacun d'entre eux était analysé selon la spécificité spatio-temporelle et la pertinence phénoménologique du souvenir. Les résultats de cette étude sont également en faveur d'une perturbation significative de la mémoire autobiographique et de l'expérience subjective dans la maladie d'Alzheimer.

Dans une série d'étude, El Haj et collaborateurs ont utilisé l'échelle TEMPau (test épisodique de la mémoire au passé autobiographique) (Piolino et al., 2002), afin d'évaluer l'expérience phénoménologique des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (El Haj, Postal, et al., 2012; El Haj et al., 2013; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Cette échelle permet de définir le niveau de spécificité du souvenir associé ou non avec la présence de détails phénoménologiques. Suite à l'évocation du souvenir, l'expérimentateur n'attribue aucun point pour une absence de souvenir ou une évocation générale sur un thème, un point pour un événement général, sans contexte spatio-temporel, deux points pour l'évocation d'un événement répété ou étendu, situé dans un contexte spatio-temporel, trois points pour un événement spécifique (moins de 24 heures) situé dans le temps et dans l'espace, et quatre points si le rappel de cet événement est complété par une description phénoménologique (sentiments, pensées, perceptions, émotions ...). L'ensemble de ces études suggèrent que l'expérience phénoménologique est perturbée dans la maladie d'Alzheimer, en comparaison au vieillissement normal (El Haj, Postal, et al., 2012; El Haj et al., 2013; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Toutefois, elles ne permettent pas d'identifier les éléments phénoménologiques et les caractéristiques subjectives (reviviscence, voyage mental dans le temps, émotions ...) sélectivement vulnérables aux processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.

Afin de répondre à cette limite, El Haj, Kapogiannis, et Antoine (2016) ont mesuré les différentes composantes de l'expérience subjective dans la maladie d'Alzheimer. Suite à l'évocation d'un souvenir autobiographique, les participants étaient invités à évaluer leur récit concernant les jugements métacognitifs (reviviscence, voyage mental, la remémoration, le réalisme), le contenu (imagerie visuelle et auditive, langage, émotion), les propriétés narratives

(répétition du souvenir et signification personnelle) et la spécificité spatio-temporelle (détails spatiaux et temporels). L'échelle utilisée dans l'étude de El Haj, Kapogiannis, et Antoine (2016) est illustrée dans la *figure 4*.

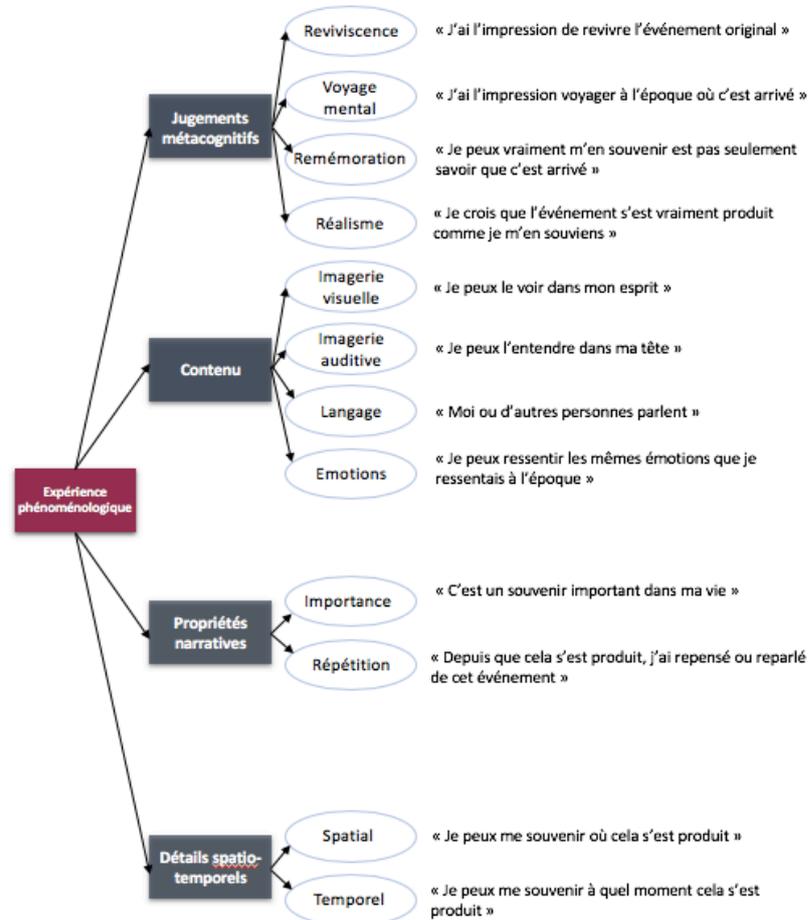


Figure 4. Composantes phénoménologiques de la mémoire autobiographique évaluées par les participants Alzheimer et les participants âgés contrôles dans l'étude de El Haj, Kapogiannis et Antoine (2016).

Les résultats de cette étude font état d'une altération de l'expérience subjective chez les individus avec une maladie d'Alzheimer en comparaison aux participants contrôles, caractérisée par un affaiblissement de la capacité de reviviscence pour les dimensions suivantes : voyage mental dans le temps, remémoration, réalisme, imagerie visuelle et auditive, langage, et la quantité de détails spatio-temporel. Le déficit était particulièrement important pour l'imagerie visuelle, éléments clé permettant de revivre les détails phénoménologiques du souvenir (Brewer, 1996). En revanche, les participants Alzheimer rapportaient davantage de contenu émotionnel et considéraient leurs souvenirs comme plus importants, en comparaison

aux participants contrôles. Ces résultats sont en accord avec les données montrant un meilleur rappel des informations émotionnelles en comparaison aux informations neutres dans la maladie d'Alzheimer, en particulier lorsqu'elles sont reliées au self (Sundstrøm, 2011).

Ainsi, la sémantisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer semble compromettre l'expérience subjective lors du rappel de souvenirs personnels. Toutefois, certaines composantes phénoménologiques semblent résister d'avantage aux processus pathologiques de la maladie, en particulier les émotions et l'importance du souvenir.

1.2.2.3 Amnésie rétrograde et antérograde

L'une des caractéristiques les plus précoces du déclin mnésique autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est l'amnésie antérograde (c'est-à-dire une incapacité à former de nouveaux souvenirs), suivie par une amnésie rétrograde (c'est-à-dire une incapacité à retrouver des souvenirs anciens). Dans leur ouvrage, Laurent, Thomas-Anterion, et Allegri (1998) évoquent l'existence d'une hiérarchie de dégradation, et proposent différents profils d'amnésie en fonction des stades d'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, au stade débutant de la maladie (MMSE > 20), l'amnésie concerne seulement les connaissances autobiographiques et publiques récentes, au stade modéré (MMSE 15-20), seules les connaissances anciennes persistent, et au stade sévère (MMSE < 15), seules les connaissances liées à l'enfance résistent à l'amnésie. La conception de Laurent et al. est supportée par de nombreuses observations cliniques indiquant une meilleure récupération des souvenirs anciens en comparaison aux souvenirs récents dans la maladie d'Alzheimer (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; M. Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009). Ce gradient temporel caractéristique de l'amnésie rétrograde est plus connu sous le nom de Loi de Ribot (Ribot, 1882).

Bien que la présence d'une amnésie antérograde et rétrograde dans la maladie d'Alzheimer soit évidente, l'existence d'un gradient temporel de Ribot fait l'objet de résultats divergents. Avec la technique de l'interview autobiographique, Kopelman et collaborateurs apportent des arguments en faveur de l'existence d'un gradient temporel dans l'amnésie rétrograde, avec un meilleur rappel des faits anciens, en comparaison au fait récents chez les patients Alzheimer (Kopelman, Wilson, & Baddeley, 1989). Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs (Hou et al., 2005; Nestor et al., 2002; Snowden et al., 1996). En revanche, d'autres études ne retrouvent pas de gradient temporel, ce qui suggère que les faits

récents et anciens sont altérés de manière équivalente dans la maladie d'Alzheimer (Dall'Ora et al., 1989; Meeter et al., 2006). Toutefois, dans la plupart de ces études, la mémoire autobiographique est considérée comme un tout, sans distinction entre les souvenirs épisodiques et sémantiques. De manière alternative, certains auteurs proposent que le gradient temporel dans la maladie d'Alzheimer dépend de la nature des représentations en mémoire autobiographique. En comparant les performances en mémoire autobiographique de 17 participants Alzheimer et celles de 14 participants âgés contrôles, Piolino et al (1999) retrouvent des arguments en faveur de l'existence d'un gradient temporel de Ribot. Toutefois, en considérant les représentations épisodiques et sémantiques de manière indépendantes, les résultats montrent que les souvenirs épisodiques sont altérés quelle que soit la période de vie explorée, alors que les souvenirs sémantiques anciens sont mieux préservés que les souvenirs sémantiques récents. Autrement dit, le déclin mnésique autobiographique dans la maladie d'Alzheimer serait caractérisé par la présence d'un gradient temporel pour les souvenirs sémantiques, mais pas pour les représentations de nature épisodique (Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006; Piolino et al., 2003). Selon El Haj, Antoine, Nandrino, et Kapogiannis (2015), les connaissances générales personnelles, principale composante de la mémoire sémantique autobiographique, sont d'avantages intégrées et consolidées dans le cerveau, et de ce fait, résistent d'avantage aux processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Ce phénomène pourrait expliquer en partie la sémantisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Des études récentes suggèrent que la maladie d'Alzheimer est caractérisée à la fois par un affaiblissement de la mémoire autobiographique, mais également par des difficultés à générer des scénarios futurs impliquant le self (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Moustafa & El Haj, 2018a). Les difficultés observées lors de la projection dans le futur chez les individus avec une maladie d'Alzheimer seront détaillées dans la section suivante.

1.2.2.4 Projection dans le futur

Le voyage mental dans le temps est défini par Tulving (2000, 2001) comme la capacité à revivre les événements du passé et à se projeter dans le futur. Comme nous l'avons vu dans la section 1.5.2. l'évocation d'événements passés et futurs repose sur des facteurs communs tels que l'imagerie visuelle, la récupération d'éléments contextuels, la simulation mentale ou encore l'attribution d'une signification personnelle (Andrews-Hanna et al., 2007; D'Argembeau et al.,

2008, 2012; Szpunar et al., 2007). Des études en IRMf ont également mis en évidence l'existence de substrats neuronaux communs lors de la remémoration d'événements passés et l'élaboration d'événements futurs, notamment le cortex retrosplénial, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard et al., 2012). Ces régions cérébrales sont vulnérables aux lésions pathologiques de la maladie d'Alzheimer (Seeley et al., 2009). De ce fait on pourrait émettre l'hypothèse d'un déficit impliquant à la fois la remémoration de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Malgré les nombreuses recherches portant sur l'altération de la mémoire autobiographique dans cette pathologie, peu d'études ont mesuré son impact sur la capacité des patients à évoquer des événements autobiographiques futurs.

Dans une étude pionnière, Addis, Sacchetti, Ally, Budson, et Schacter (2009) ont analysé les événements passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer en distinguant les composantes épisodiques (événement unique, situé dans le temps et dans l'espace) et les composantes sémantiques (événement général, répété ou étendu). En comparaison aux individus âgés contrôles, les participants avec une maladie d'Alzheimer présentaient un déficit lors de l'évocation d'événements passés et futurs pour la signification personnelle, la distance temporelle et l'intensité émotionnelle. Les auteurs ont également observé une corrélation entre les composantes épisodiques et sémantiques passées et futures, suggérant l'existence de mécanismes de reconstruction similaires dans la maladie d'Alzheimer. Cette étude est la première à montrer une incapacité à évoquer le passé et à se projeter dans le futur dans la maladie d'Alzheimer, toutefois, elle ne permet pas de considérer le rappel d'éléments contextuels, élément crucial lors de la construction d'événements épisodiques.

Afin de répondre à cette limite, El Haj, Antoine, Kapogiannis (2015) ont comparé les performances de participants Alzheimer et de participants âgés contrôles lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, en considérant le niveau de détails contextuels, le thème abordé et la proportion d'événements définissant le soi. Comme attendu, les performances des participants Alzheimer étaient inférieures à celles des participants contrôles pour l'ensemble de ces variables. Les déficits étaient observés de manière équivalente lors du rappel de souvenirs autobiographiques, mais également lors de l'élaboration d'événements futurs. De plus, contrairement aux individus contrôles, les participants Alzheimer étaient incapables d'envisager des approches (thèmes) alternatives lors de l'élaboration d'événements futurs, sans reproduire les schémas du passé. Les résultats obtenus dans ces deux études (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015) peuvent être interprétés dans

le cadre de la « constructive episodic simulation hypothesis » (Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007). Selon cette hypothèse, l'une des fonctions critiques de la mémoire épisodique est de rendre les informations disponibles afin de simuler notre futur. Ainsi, les événements passés et futurs seraient reconstruits de manière similaire, à partir des informations accessibles en mémoire épisodique. Les difficultés observées dans la maladie d'Alzheimer pourraient être la conséquence d'un déficit en mémoire épisodique gênant l'accès aux informations passées, nécessaires à l'élaboration de scénarios futurs. La diminution des informations en mémoire épisodique pourrait également expliquer les difficultés à varier les thèmes abordés lors de l'évocation d'événements futurs (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015).

Les difficultés concernant l'évocation d'événements passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer sont également caractérisées par une altération de l'expérience subjective (El Haj et al., 2016). Dans une étude récente, Moustafa et El Haj (2018) se sont intéressés aux caractéristiques phénoménologiques des événements passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Ces deux types d'événements sont caractérisés par une altération de l'expérience subjective touchant la capacité de reviviscence, le voyage mental dans le temps, l'imagerie visuelle et auditive, ainsi que la spécificité spatio-temporelle. Toutefois les émotions et la signification personnelle étaient préservées pour les événements passés et futurs. Un pattern de résultat similaire avait été retrouvé dans une précédente étude portant sur le rappel de souvenirs autobiographiques et suggère que l'expérience phénoménologique est touchée de manière équivalente pour les événements passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu la mémoire autobiographique est rapidement altérée dans la maladie d'Alzheimer avec une généralisation des souvenirs, un affaiblissement de l'expérience subjective touchant à la fois les faits récents et anciens, ainsi qu'un déficit lors de la génération d'événements futurs impliquant le self. Des auteurs se sont intéressés aux causes sous-jacentes de l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer, en particulier le dysfonctionnement exécutif et le déficit des stratégies de récupération en mémoire autobiographique.

Selon une conception récente, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer n'est pas expliquée par une disparition progressive des informations stockées, mais plutôt par un défaut de mise en place d'une stratégie de récupération générative efficace, sous le contrôle exécutif (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Le fonctionnement exécutif est défini comme un processus de contrôle de haut niveau intervenant dans la régulation des pensées et des actions (Friedman et al., 2006). Dès le stade précoce, la

maladie d'Alzheimer est associée à un dysfonctionnement exécutif touchant plusieurs fonctions comme l'attention divisée, la fluidité verbale, l'inhibition cognitive ou encore le contrôle des réponses auto-générées (Collette et al., 1999). Comme évoqué dans la section 2.1.2., Le dysfonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer est largement associé à un déficit lors du rappel de souvenirs autobiographiques (Dall'Ora et al., 1989; Della Sala et al., 1993; Greene et al., 1995; Ivanoiu et al., 2006a; Meeter et al., 2006). L'hypothèse selon laquelle le rappel de souvenirs autobiographiques est influencé par le contrôle exécutif est supportée par les données empiriques montrant une corrélation entre les performances mnésiques autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer et les performances aux tests exécutifs comme la double tâche, ou les fluences verbales (Della Sala et al., 1993). Le dysfonctionnement exécutif est également associé à la surgénéralisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (Moses et al., 2004).

Sur la base de ces études, El Haj et al (2015) ont développé le modèle AMAD (« Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease »), selon lequel le déclin mnésique autobiographique dans la maladie d'Alzheimer (déficit lors du rappel de souvenirs épisodiques, affaiblissement de l'expérience subjective et amnésie rétrograde et antérograde) peut être expliqué à la fois par un déficit des fonctions exécutives et du self de travail. Ainsi, la baisse des performances exécutives compromet la mise en place de stratégies de récupération efficaces lors du rappel de souvenirs spécifiques. De ce fait, la recherche du souvenir est stoppée au niveau des représentations génériques, aboutissant généralement au rappel d'événements sémantiques. Comme illustré dans la *figure 5*, le dysfonctionnement exécutif serait également à l'origine d'une distorsion du self de travail, et par conséquent d'une faible correspondance et cohérence entre le rappel autobiographique et les préoccupations du self (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Ce modèle est en accord avec les données associant un défaut d'inhibition et un déficit lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, caractérisé par une incapacité à inhiber les informations autobiographiques non pertinentes (El Haj et al., 2011).

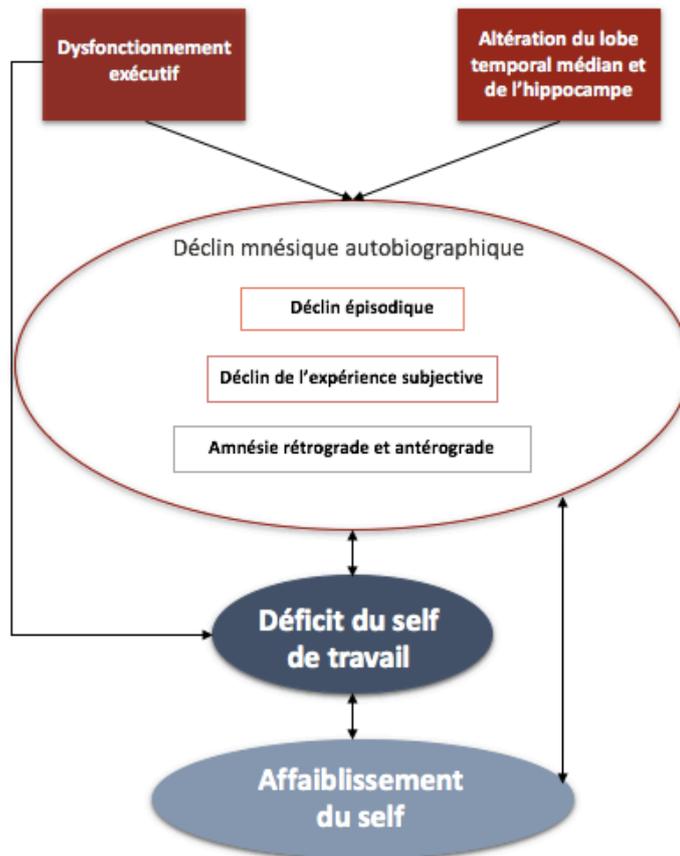


Figure 5. Le modèle AMAD (« Autobiographical memory in Alzheimer Disease»), d'après El Haj et al (2015).

Dans leur étude, Greene et al (1995) ont évalué les liens entre les composantes épisodiques et sémantiques de la mémoire autobiographique et le dysfonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent une corrélation entre les capacités d'attention divisée et le rappel d'éléments sémantiques personnels, alors que la composante épisodique de la mémoire autobiographique serait associée aux capacités attentionnelles en double tâche. Selon les auteurs, il existerait une dissociation entre les fonctions exécutives impliquées dans les différentes sous-composantes de la mémoire autobiographique. Toutefois, seule deux fonctions exécutives ont été évaluées dans cette étude. Il est donc possible que la récupération d'événements épisodiques et sémantiques repose sur l'activation simultanée de plusieurs fonctions exécutives, non prises en compte dans cette étude. L'ensemble de ces résultats suggère l'existence d'un lien entre le dysfonctionnement exécutif et d'un défaut de

mise en place des stratégies de récupération génératives, avec pour conséquence une incapacité à récupérer des souvenirs spécifiques dans la maladie d'Alzheimer.

Au cours de cette section, nous avons vu que la mémoire autobiographique est altérée de manière précoce dans la maladie d'Alzheimer avec des difficultés à rappeler des événements spécifiques, une altération de l'expérience phénoménologique et une capacité réduite à générer des scénarios futurs. L'impossibilité de se référer au passé, et de simuler le futur compromet de manière significative le sentiment d'identité des patients (Ben Malek & al, 2019; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015). C'est pourquoi, le développement d'outils de prise en charge de la mémoire autobiographique semble indispensable, non seulement pour favoriser le rappel de souvenirs spécifiques, mais également pour préserver le plus longtemps possible le sentiment d'identité et de continuité des patients.

1.2.3 Prise en charge de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

L'objectif de la prise en charge clinique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est de restaurer autant que possible les souvenirs accessibles, ou au moins d'en faciliter l'accès, à travers l'utilisation de différentes méthodes. La réminiscence autobiographique est une technique largement utilisée dans la prise en charge de la mémoire autobiographique et peut être divisée entre les réminiscences guidées par les patients et basée sur le rappel libre des souvenirs, et les réminiscences dites « life review », dont l'objectif est de reconstruire l'histoire de vie du patient de façon structurée (Haber, 2006). Les thérapies life review consistent au rappel conscient des souvenirs autobiographiques et encouragent l'évaluation et l'intégration des souvenirs positifs et négatifs, afin d'aider l'individu à retracer les étapes importantes de sa vie, permettant ainsi de définir qui il est dans le présent (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Lalanne et al., 2015; Piolino et al., 2003). Dans ce type de prise en charge, le rappel de souvenirs autobiographiques est organisé autour de périodes de vie (enfance, adolescence ...), et de thèmes spécifiques (la famille, le travail, les voyages ...). Néanmoins, la plupart des études visant à évaluer l'efficacité des thérapies life review reposent sur des méthodes peu structurées (Cotelli et al., 2012; Dempsey et al., 2014). Face à ce constat, plusieurs études proposent une évaluation clinique et neuropsychologique pré et post intervention permettant de mesurer l'efficacité des thérapies life review (Massimi et al., 2008; Morgan, 2000) et montrent un bénéfice important chez les individus avec une maladie

d'Alzheimer, avec une diminution de la symptomatologie dépressive et des troubles du comportements, et de la désorientation, ainsi qu'une amélioration significative de l'estime de soi et des interactions sociales. Toutefois, aucun bénéfice n'a été mis en évidence concernant la qualité du rappel autobiographique. Le manque d'efficacité concernant le rappel d'événements personnels peut être attribué à une absence de cadre théorique défini, prenant en compte à la fois les aspects épisodiques et sémantiques de la mémoire autobiographique.

Afin de pallier à ces limites, Lalanne, Gallarda, et Piolino (2015) ont développé un programme de réhabilitation autobiographique standardisé et structuré, dont l'objectif est d'améliorer les performances sur le plan épisodique et sémantique en couvrant l'ensemble des périodes de vie. Ce programme repose sur le modèle hiérarchique de la mémoire autobiographique de Conway (Conway, 2005) et permet de reconstruire l'orientation temporelle, la chronologie des événements, ainsi que les informations et les stratégies permettant d'accéder aux souvenirs d'événements spécifiques. Le programme REMau (« Réminiscence autobiographique ») est divisé en six séances, les deux premières étant consacrées au rappel d'éléments sémantiques à propos du nom de leurs proches, de leurs lieux de vie, de leurs loisirs, ou encore de leurs voyages. Les quatre dernières séances sont consacrées au rappel de souvenirs épisodiques, c'est-à-dire des événements personnellement vécus, situés dans leur contexte spatio-temporel d'encodage. Le rappel des événements sémantiques et épisodiques est organisé autour de différents thèmes, et recouvrent différentes périodes de vie : 0-17 ans, 18-30 ans, > à 30 ans, les cinq dernières années et les 12 derniers mois. Lalanne, Gallarda, et Piolino (2015) ont comparé le programme REMau à un programme basé sur une réhabilitation cognitive impliquant le rappel d'informations sémantiques. Cette étude a permis de mettre en évidence une augmentation des performances en mémoire autobiographique chez les individus avec une maladie d'Alzheimer ayant suivi le programme REMau, en comparaison aux individus ayant bénéficié du programme contrôle. Les bénéfices étaient particulièrement importants pour la période du pic de réminiscence, période cruciale pour la construction et le maintien du sentiment d'identité.

D'autres types de prise en charge de la mémoire autobiographique reposent sur le rappel libre de souvenirs autobiographiques suite à la présentation d'indices externes. Ces indices sont souvent associés à une signification personnelle et à une valeur émotionnelle importante, afin de susciter un maximum de reviviscence chez les patients dont la mémoire rétrograde est atteinte. Dans cette lignée, plusieurs recherches ont mesuré les effets de la stimulation musicale sur le rappel de souvenirs autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

Dans étude pionnière, Foster et Valentine (2001) ont demandé à des participants avec une maladie d'Alzheimer d'effectuer une tâche de rappel autobiographique pendant qu'ils écoutaient les quatre saisons de Vivaldi, une musique non familière, les bruits de la cafétéria, ou encore dans une condition silence. Les résultats montrent une augmentation des performances lors du rappel de souvenirs autobiographiques suite à l'écoute des quatre saisons de Vivaldi en comparaison aux autres conditions expérimentales. Des résultats similaires ont été obtenus par El Haj, Postal, et Allain (2012) et Irish et al (2006) avec une augmentation du rappel de souvenirs autobiographiques en présence de musique. L'effet bénéfique de la stimulation auditive sur le rappel de souvenirs autobiographiques est lié à plusieurs facteurs, et notamment l'augmentation de l'activation (« arousal ») (Foster & Valentine, 2001), la réduction de l'anxiété (Irish et al., 2006), ou encore un renforcement de l'expérience émotionnelle (El Haj, Postal, et al., 2012).

Dans cette lignée, des études récentes se sont intéressées aux effets de la stimulation olfactive lors de la récupération de souvenirs autobiographiques. Tout comme la musique, les odeurs semblent être un indice particulièrement puissant lors de la récupération de souvenirs spécifiques. Le bénéfice lié à la stimulation olfactive chez l'individu jeune semble pouvoir être expliqué par la nature involontaire de ce type de représentation, et par les liens étroits entre le cortex olfactif et les structures cérébrales impliquées dans la mémoire et les émotions. Dans la prochaine section, nous évoquerons les effets de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques, ainsi que les mécanismes et les substrats neuronaux permettant d'expliquer ce phénomène.

1.3 La stimulation olfactive pour la prise en charge de la mémoire autobiographique

Dans la section précédente, nous avons évoqué l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que les différents types de prise en charge visant à reconstruire de façon structurée l'histoire de vie de l'individu. D'autres types de prises en charge se focalisent sur l'amorçage sensoriel (musique, odeur...) afin de faciliter l'accès aux souvenirs autobiographiques, de manière automatique et moins coûteuse sur le plan cognitif. Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons spécifiquement aux effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Dans les prochaines

sections, nous aborderons les particularités des indices olfactifs au regard d'autres stimulations sensorielles lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques. Nous reviendrons également sur le bénéfice d'un indiçage olfactif sur les différentes caractéristiques des souvenirs autobiographiques chez l'individu jeune. Enfin nous évoquerons l'intérêt que représentent les odeurs afin d'améliorer le rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

1.3.1 La nature involontaire des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur

Contrairement aux souvenirs récupérés de manière volontaire, les souvenirs autobiographiques involontaires sont récupérés de manière automatique, sans effort de récupération conscient, généralement en réponse à un indice saillant, présent dans l'environnement (Berntsen, 2010). Des études suggèrent que les souvenirs involontaires surviennent de manière fréquente dans notre quotidien, en particulier lorsque nous sommes engagés dans des tâches routinières, nécessitant peu de ressources attentionnelles (Berntsen, 2010). En comparaison aux souvenirs récupérés de manière volontaire, les souvenirs involontaires sont généralement décrits comme plus spécifiques et contiennent d'avantage d'éléments épisodiques. De plus, les souvenirs évoqués de manière involontaire semblent être moins sensibles aux processus de sémantisation liés au vieillissement. D'un point de vue phénoménologique, les souvenirs involontaires présentent également plusieurs avantages avec un contenu émotionnel plus fort, un sentiment de reviviscence et une vivacité plus importante (Berntsen, 2010). En raison de leurs propriétés phénoménologiques, il semble donc intéressant de se focaliser sur la récupération de souvenirs involontaires afin de faciliter l'accès aux événements épisodiques dans la maladie d'Alzheimer.

De nombreuses études suggèrent que les odeurs sont des indices particulièrement efficaces lors de la récupération automatique de souvenirs autobiographiques. Les liens entre la mémoire et l'olfaction ont été évoqués dans le célèbre récit de Marcel Proust, dans lequel il évoque l'expérience d'un souvenir d'enfance particulièrement vivace, survenu de manière automatique en réponse à l'odeur d'une Madeleine trempée dans une tasse de thé (Proust, 2015). Les récits anecdotiques concernant l'efficacité des odeurs lors de la récupération de souvenirs anciens sont supportés par les données empiriques à travers l'étude du « phénomène de Proust » (Larsson et al., 2014; Larsson & Willander, 2009; Saive et al., 2014). Le phénomène de Proust est défini comme la capacité des odeurs à évoquer spontanément des souvenirs

autobiographiques particulièrement vivaces, avec une tonalité affective importante. Ainsi, l'approche scientifique du phénomène de Proust tend à dépasser la description littéraire de l'influence des odeurs sur la récupération de souvenirs, en transformant ces anecdotes en hypothèses pouvant être testées avec les méthodes de la psychologie cognitive. Dans cette lignée, plusieurs études ont montré que les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur présentent des caractéristiques autobiographiques particulières au regard de souvenirs indicés verbalement ou visuellement. Les souvenirs olfactifs seraient plus spécifiques (Chu & Downes, 2000; de Bruijn & Bender, 2018; El Haj et al., 2017), et seraient également moins sensibles à l'oubli (Willander et al., 2015).

La nature involontaire des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur a été mise en évidence par des temps de récupération inférieurs en comparaison à des souvenirs récupérés de manière volontaire (Schlagman & Kvavilashvili, 2008) ou à des souvenirs récupérés avec d'autres types d'indication comme la musique (El Haj et al., 2017). Dans une étude menée auprès d'individus avec une maladie d'Alzheimer, El Haj, Gandolphe, Gallouj, Kapogiannis et Antoine (2017) ont montré que les souvenirs indicés par une odeur partagent des caractéristiques phénoménologiques communes avec les souvenirs indicés par la musique. Toutefois, les souvenirs olfactifs étaient récupérés plus rapidement. Selon les auteurs, ce résultat suggère que les souvenirs olfactifs sont caractérisés par un contrôle exécutif moindre, ce qui facilite leur récupération chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

Ainsi, les odeurs semblent être un indice particulièrement efficace, favorisant la récupération de souvenirs involontaires chez l'individu sain, mais aussi chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. La nature involontaire de ce type de souvenir peut être expliquée par une connectivité unique entre les structures cérébrales olfactives et les régions cérébrales impliquées dans la mémoire et les émotions.

1.3.2 Liens anatomiques entre le système olfactif et les substrats neuronaux de la mémoire autobiographique

Les études en neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence les liens privilégiés entre le cortex olfactif, impliqué dans le traitement des stimuli odorants, et les structures cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique et la coloration affective des souvenirs (Nieuwenhuys et al., 2007). Le bulbe olfactif envoie des projections dans l'amygdale et l'hippocampe, structures impliquées dans la consolidation et la récupération de la trace mnésique (Aggleton

& Brown, 1999; Cahill & McGaugh, 1995). McGaugh (2002) a montré le rôle spécifique de l'amygdale dans le modelage des processus de consolidation mnésique, par l'intermédiaire de l'hippocampe. L'amygdale serait directement impliquée dans la formation des souvenirs émotionnels, et son rôle modulateur dans la consolidation des informations autobiographiques permettrait la construction d'une représentation stable du souvenir (Markowitsch & Staniloiu, 2011; McGaugh et al., 2000). Ainsi, en raison des projections neuro-anatomiques entre le bulbe olfactif et les structures limbiques, les odeurs semblent être privilégiées dans leur capacité à influencer directement la fonction modulateur de l'amygdale. De plus l'activation de l'amygdale est supérieure lorsque l'odeur perçue est associée à un souvenir personnel, en comparaison à une odeur qui n'est pas rattachée à un souvenir particulier (Herz et al., 2004). En comparaison aux stimuli olfactifs, les stimulations issues de nos autres sens sont relayées par le thalamus, avant d'être analysées plus finement par les cortex associatifs (Plailly et al., 2008; Sabri et al., 2005; Tham et al., 2009). Les stimuli olfactifs ne sont pas relayés par le thalamus, mais sont traités de manière directe au sein du complexe amygdalo-hippocampique. En d'autres termes, aucun autre de nos sens ne dispose de connexions aussi fortes avec les structures impliquées dans la mémoire et les émotions (Herz, 2016).

Les substrats neuroanatomiques des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur ont été étudiés pour la première fois par Herz, Eliassen, Beldand, et Souza (2004). Dans cette étude, les auteurs ont comparé les patterns d'activations cérébrales lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques évoqués suite à la présentation d'indices olfactifs et visuels. Les résultats de l'IRMf montrent une activation supérieure dans le complexe amygdalo-hippocampique pour les souvenirs indicés par une odeur. Des résultats similaires ont été rapportés par Arshamian et al (2013) avec une activation supérieure dans le lobe temporal médian et dans les aires cérébrales impliquées dans l'imagerie visuelle (cortex occipital et précunéus) pour les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, en comparaison aux souvenir indicés visuellement. Les souvenirs olfactifs étaient également associés à une activation supérieure de l'amygdale. Au contraire, les souvenirs indicés visuellement étaient associé à un pattern d'activation plus éparse, impliquant notamment les régions pré-frontales bilatérales (Arshamian et al., 2013).

Les liens étroits entre le cortex olfactif et les structures mnésiques font des odeurs un indice particulièrement puissant lors de la récupération de souvenirs autobiographiques involontaires. La nature involontaire de ce type de souvenir favoriserait la mise en place de stratégies de récupération associatives plutôt que génératives, évitant ainsi les efforts de

récupération conscient et le recours aux processus de contrôle exécutif (El Haj et al., 2017). Comme nous l'avons vu, la récupération directe permet un accès plus rapide aux détails phénoménologiques du souvenir, ce qui facilite la récupération d'événements épisodiques. En lien avec cette hypothèse, de nombreuses recherches menées chez l'individu jeune ont mis en évidence la supériorité de l'olfaction sur nos autres sens lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques, avec un avantage pour l'accès aux détails contextuels et phénoménologiques, ou encore une expérience émotionnelle plus forte.

1.3.3 Effets des odeurs sur la récupération de souvenirs autobiographiques

De nombreuses études se sont intéressées aux bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques chez l'individu jeune. Dans une étude pionnière, Rubin, Groth, et Goldsmith (1984) ont demandé à des participants jeunes de rappeler un souvenir autobiographique suite à la présentation d'une odeur, d'une photographie, ou du nom d'objets communs. Les participants étaient ensuite invités à dater leurs souvenirs et à les évaluer sur différentes échelles en lien avec l'expérience subjective : la vivacité, l'agrément et le nombre de fois où le souvenir avait été évoqué avant l'expérience. En comparaison aux souvenirs évoqués visuellement ou verbalement, les souvenirs olfactifs avaient été récupérés moins fréquemment par les participants, témoignant, selon les auteurs, de la rareté de ce type de représentation. Toutefois aucun effet spécifique des odeurs n'avait été observé pour la vivacité et l'agrément des souvenirs.

Néanmoins, des études récentes ont permis de mettre en évidence un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur les aspects émotionnels et phénoménologiques du rappel de souvenirs autobiographiques. En ce qui concerne les aspects émotionnels, plusieurs recherches ont montré que les souvenirs indicés par une odeur sont rapportés par les participants avec d'avantage d'intensité émotionnelle, en comparaison à des souvenirs indicés par d'autres modalités, ou par le nom d'une odeur (traitement sémantique) (Herz, 2004; Herz et al., 2004). De manière similaire, Herz et Schooler (2002) ont montrés que les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur sont considérés comme plus forts émotionnellement et plus vivaces, en comparaison à des souvenirs évoqués par des indices visuels ou verbaux. La supériorité de l'indication olfactive lors de l'évocation de souvenirs émotionnels peut être associée aux projections directes entre le cortex olfactif et l'amygdale, structure cérébrale impliquée dans l'expérience émotionnelle et la formation de souvenirs émotionnels (Cahill & McGaugh, 1995).

Face à cette évidence Larsson et Willander (2009) proposent de considérer les émotions comme un aspect central des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur.

Le voyage mental dans le temps, défini comme le sentiment de retour vers le passé, est un autre aspect essentiel lors du rappel de souvenirs épisodiques et participe à la conscience auto-néotique (Tulving, 2002). Comme pour l'expérience émotionnelle, les odeurs semblent favoriser le sentiment de retour vers le passé lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques chez l'individu jeune (Herz, 2004; Herz & Schooler, 2002). Des résultats similaires ont été retrouvés dans le vieillissement normal avec un sentiment de retour vers le passé plus fort suite à l'indication olfactive en comparaison à un indicage visuel ou verbal (Willander & Larsson, 2006). Enfin, la stimulation olfactive semble également avoir un effet facilitateur lors de la récupération d'éléments contextuels. Chu et Downes (2002) ont montré que les souvenirs indicés par une odeur sont plus riches en détails spatio-temporels et sont d'avantage associés à des épisodes uniques en comparaison aux souvenirs évoqués par d'autres indices sensoriels. Pour conclure, les données expérimentales suggèrent que les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur sont plus forts émotionnellement, plus rares, et sont associés à d'avantage de voyage mental dans le temps et de spécificité en comparaison aux souvenirs évoqués par des indices visuels ou verbaux. Les odeurs semblent donc uniques dans leur capacité à générer des souvenirs autobiographiques spécifiques.

En se basant sur les résultats cités précédemment, Larsson, Willander, Karlsson, et Arshamian (2014) proposent de résumer les principales caractéristiques des souvenirs olfactifs avec l'acronyme LOVER (Limbic – Old – Vivid – Emotional – Rare), suggérant que la spécificité des souvenirs indicés par le sens de l'odorat repose sur l'intégrité du système limbique, et sont considérés comme plus anciens, plus vivaces, sont accompagnés par une expérience émotionnelle intense et sont relativement rares, en comparaison à des souvenirs indicés par nos autres sens.



Figure 6. Illustration de l'acronyme LOVER, résumé des principales caractéristiques des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, d'après Larsson, Willander, Karlsson, et Arshamian (2014).

La majorité des études portant sur le rappel de souvenirs olfactifs ont été conduites chez l'individu jeune (Chu & Downes, 2000, 2002; Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002), ou plus rarement chez la personne âgée (Willander & Larsson, 2006), suggérant un effet bénéfique de la stimulation olfactive lors que la mémoire autobiographique est efficiente. Une seule étude s'est pour le moment intéressée aux effets de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. El Haj, Gandolphe, Gallouj, Kapogiannis, et Antoine (2017) ont comparé les performances autobiographiques chez des individus âgés sains et chez des individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré. Au cours de cette expérience, les participants étaient invités à rappeler un souvenir autobiographique de leur choix suite à la présentation d'une odeur, d'une musique ou dans une condition contrôle (sans odeur, ni musique). Les résultats indiquent un effet bénéfique similaire pour la stimulation olfactive et musicale pour la spécificité, les émotions et le voyage mental dans le temps. Ce bénéfice était observé à la fois chez les individus âgés sains, mais aussi chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Toutefois, les temps de récupération du souvenir étaient inférieurs en condition olfactive en comparaison à la condition musicale, suggérant une fois de plus la nature involontaire de ce type de représentation. Cette étude est la première à suggérer l'efficacité des odeurs lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie

d'Alzheimer et offre une base solide pour ce travail de thèse. Sur la base de ces travaux, l'objectif général de cette thèse est de spécifier les effets d'un indice olfactif sur différents aspects de la mémoire autobiographique et de la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer.

1.4 Problématique générale

Comme nous avons pu le constater tout au long de cette introduction, les troubles de la mémoire autobiographique représentent l'un des traits primordiaux de la maladie d'Alzheimer, survenant de manière précoce (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Piolino et al., 2003). L'altération de la mémoire autobiographique touche à la fois les représentations épisodiques et sémantiques, et se manifeste généralement par une surgénéralisation des souvenirs, c'est-à-dire une diminution du rappel de souvenirs épisodiques au profit d'un nombre du plus important de souvenirs sémantiques généraux (Barnabe et al., 2012; El Haj et al., 2011; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Graham & Hodges, 1997; Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; M. Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009; Moses et al., 2004; Müller et al., 2013; Seidl et al., 2011). La sémantisation des souvenirs touche à la fois les événements récents et anciens (Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Piolino et al., 2003). D'un point de vue phénoménologique les troubles de la mémoire autobiographique se manifestent par une diminution de la capacité à rappeler des éléments contextuels et sensoriels (El Haj et al., 2016). Selon le modèle AMAD, les troubles de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer résultent d'un dysfonctionnement exécutif et du self de travail, empêchant la mise en place de stratégies de récupération efficaces (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de la mémoire autobiographique ont des conséquences négatives sur le sentiment d'identité des patients avec des difficultés à mettre à jour le self au regard des nouveaux événements de vie, d'où l'intérêt de les évaluer et de proposer une prise en charge adaptée.

Notre travail de thèse est basé sur la considération suivante : de nombreuses études rapportent un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques, avec une augmentation de l'expérience subjective et émotionnelle, ainsi qu'un meilleur rappel des éléments contextuels (Chu & Downes, 2000, 2002; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992a; Herz & Schooler, 2002). En raison des liens étroits entre le cortex olfactif et le système limbique, les odeurs semblent privilégiées dans leur capacité à évoquer des souvenirs autobiographiques de manière directe, caractérisé par une diminution du temps de récupération. Ce type de stimulation pourrait donc permettre de passer outre le contrôle exécutif, impliqué dans la mise en place de stratégies de récupération stratégiques et coûteuses sur le plan cognitif.

Néanmoins, la plupart des études rapportant un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques ont été conduites chez l'individu jeune ou âgé, avec une mémoire autobiographique efficiente. Toutefois, El Haj, Gandolphe, Gallouj, Kapogiannis et Antoine (2017) ont récemment montré que les odeurs sont un indice de récupération efficace dans la maladie d'Alzheimer, favorisant le voyage mental dans le temps, les émotions et le rappel d'éléments contextuels. Sur la base de ces travaux, l'objectif de notre travail de thèse est de caractériser les effets de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques et la projection dans la maladie d'Alzheimer.

Dans l'étude 1, nous nous intéresserons aux effets de la stimulation olfactive sur le rappel d'éléments contextuels et sur l'expérience subjective. Au vu des résultats obtenus chez l'individu jeune, nous nous attendons à une augmentation de la spécificité autobiographique et à une expérience subjective plus importante en présence d'un indice olfactif, en comparaison à une condition non odorante.

Dans l'étude 2, nous évaluerons les effets de la stimulation olfactive sur le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques. Larsson et Willander (2009) considèrent les émotions comme un élément clé des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur. Plusieurs études rapportent une intensité émotionnelle plus importante lors de l'évocation de souvenirs olfactifs en comparaison à un indicage verbal ou visuel. Néanmoins, aucune étude ne s'est intéressée aux effets de la stimulation olfactive sur la valence émotionnelle des souvenirs autobiographiques. Dans cette deuxième étude, nous nous intéresserons aux effets de la stimulation olfactive sur le rappel d'événements émotionnels dans la maladie d'Alzheimer, en considérant d'une part l'intensité des événements évoqués, mais aussi leur valence. On s'attend à une augmentation de l'intensité émotionnelle, et à une supériorité des souvenirs autobiographiques positifs, suite à la présentation d'un indice olfactif, en comparaison à une condition non odorante.

Dans l'étude 3, nous nous intéresserons aux effets d'un indicage olfactif sur la spécificité des souvenirs autobiographiques récents et anciens. Comme nous l'avons souligné dans la section 2.2.3., la maladie d'Alzheimer est caractérisée par un dysfonctionnement autobiographique touchant à la fois les événements récents et anciens. Dans cette troisième étude, nous nous intéresserons aux effets spécifiques de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques tout au long de la vie (souvenirs liés à l'enfance, à l'âge adulte et concernant les cinq dernières années de vie). Les résultats obtenus chez les sujets jeunes suggèrent que les souvenirs indicés par une odeur sont plus anciens en comparaison aux

souvenirs indicés par d'autres modalités. De plus, au stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, les souvenirs anciens semblent d'avantage préservés en comparaison aux souvenirs récents. Pour ces raisons, on s'attend à ce que le bénéfice lié à la stimulation olfactive soit plus important pour le récit de faits anciens, en comparaisons aux périodes de vie les plus récentes chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

L'étude 4 sera consacrée aux effets de la stimulation olfactive sur la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer. L'évocation d'événement passés et futurs repose sur des mécanismes cognitifs (Addis et al., 2007; D'Argembeau et al., 2012) et de substrats neuronaux communs (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard, Desgranges, Eustache, & Piolino, 2012), et sont altérés de manière équivalente dans la maladie d'Alzheimer (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Moustafa & El Haj, 2018a). Néanmoins, aucune étude n'a pour le moment démontré les bénéfices de la stimulation olfactive sur la génération d'événements futurs. On s'attend à ce que les bénéfices liés à la stimulation olfactive lors de l'évocation d'événements passés soient observés de manière similaire lors de l'évocation d'événements futurs. Afin de mesurer les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements passés et futurs, nous avons comparé les performances des participants avec une maladie d'Alzheimer à celles de participants âgés contrôles sur différentes caractéristiques (spécificité, émotion et temps de récupération du souvenir), dans une condition odorante et dans une condition non-odorante. Dans une analyse complémentaire, nous avons mesuré l'impact de la stimulation olfactive de manière détaillée sur différentes caractéristiques phénoménologiques (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale et spécificité temporelle) lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs. En conclusion à notre problématique, les questions auxquelles nous souhaitons répondre sont les suivantes : la stimulation olfactive peut-elle être considérée comme un indice de récupération efficace lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer ? Quelles caractéristiques de la mémoire autobiographique peuvent être améliorées par la présentation d'une odeur dans la maladie d'Alzheimer ?

Sur le plan clinique, les odeurs pourraient être utilisées comme un indice de récupération efficace, permettant aux individus avec une maladie d'Alzheimer d'accéder à des souvenirs autobiographiques plus détaillés, plus forts émotionnellement et plus positifs, permettant ainsi de renforcer le plus longtemps possible le sentiment d'identité et de continuité chez ces patients.

**2 DEUXIEME
PARTIE : ETUDES
EXPERIMENTALE
S DES EFFETS DE
LA STIMULATION
OLFACTIVE**

Comme indiqué dans la problématique générale, notre partie expérimentale comprend quatre études. L'ensemble de ces études ont été menées auprès d'individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré, et auprès d'individus âgés en bonne santé.

L'étude 1 est consacrée aux effets de la stimulation olfactive sur la spécificité autobiographique, l'expérience subjective et le temps de récupération, lors de l'évocation d'événements personnellement vécus. L'étude 2 est consacrée à l'effet des odeurs sur les caractéristiques émotionnelles (intensité et valence), et l'expérience subjective des souvenirs autobiographiques. Dans cette étude, nous avons également répliqué les résultats de la première étude concernant l'impact d'un amorçage olfactif sur la spécificité autobiographique. Dans l'étude 3, nous nous sommes intéressés aux effets de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques récents et anciens. Enfin, dans l'étude 4, nous avons comparé l'effet d'un amorçage olfactif sur l'évocation d'événements personnels passés et futurs, sur la spécificité, le contenu émotionnel et le temps de récupération/construction de ces événements. Dans une analyse complémentaire (étude 4), nous avons mesuré l'impact spécifique de l'amorçage olfactif sur les différentes caractéristiques phénoménologiques des souvenirs autobiographiques et de la projection dans le futur (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, spécificité spatio-temporelle).

Synopsis étude 1 : Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Sur le plan clinique, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par un affaiblissement mnésique. Les troubles de la mémoire autobiographique surviennent de manière précoce et se manifestent par des difficultés à récupérer des événements personnellement vécus et situés dans le temps et dans l'espace (souvenirs épisodiques), au profit d'un nombre plus important de souvenirs vagues et généraux (souvenirs sémantiques) (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2006a, 2010a). Dans la maladie d'Alzheimer, la sémantisation des souvenirs autobiographiques se manifeste par une diminution du nombre de détails contextuels (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015) et par un affaiblissement de l'expérience subjective (El Haj et al., 2016).

Selon le modèle AMAD (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015), ces changements résultent d'un dysfonctionnement dans la mise en place de stratégies de récupération efficaces reposant sur le contrôle exécutif. Chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, le dysfonctionnement exécutif est largement associé à un déficit en mémoire autobiographique (Dall'Ora et al., 1989; Della Sala et al., 1993; Greene et al., 1995; Ivanoiu et al., 2006b; Meeter et al., 2006). Ainsi, le dysfonctionnement exécutif semble compromettre la mise en place de stratégies de récupération efficaces, pouvant expliquer les difficultés des patients à évoquer des souvenirs autobiographiques enrichis de détails contextuels et phénoménologiques.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur le rappel d'événements autobiographiques, avec une augmentation du nombre de détails contextuels, du voyage mental dans le temps et du contenu émotionnel (Chu & Downes, 2000, 2002; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002; Larsson et al., 2014; Larsson & Willander, 2009; Rubin et al., 1984; Willander & Larsson, 2007). Toutefois, ces études ont été conduites chez l'individu jeune ou âgé, sans trouble de la mémoire autobiographique. A notre connaissance, une seule étude a montré les bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, avec une augmentation du voyage mental dans le temps, du contenu émotionnel et du rappel d'éléments contextuels (El Haj et al., 2017).

Sur la base de ces travaux, l'objectif de notre première étude est d'évaluer l'impact d'un amorçage olfactif sur la spécificité, l'expérience subjective et le temps de récupération des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. El Haj et al (2017) suggèrent que

les bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs autobiographiques reposent sur la nature automatique de ce type de représentations. En raison des liens étroits entre le cortex olfactif et le système limbique, les odeurs pourraient permettre de passer outre le contrôle exécutif impliqué dans la mise en place de stratégies de récupération génératives, favorisant ainsi un accès plus direct aux détails spécifiques du souvenir. Afin d'évaluer la nature automatique des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, nous avons mesuré le temps de récupération du souvenir. Nous nous attendons à une augmentation de la spécificité et de l'expérience subjective, ainsi qu'à une diminution du temps de récupération des souvenirs autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer suite à un amorçage olfactif, en comparaison à une condition non-odorante.

Dans le cadre de cette étude, nous avons comparé les performances de 25 participants avec une maladie d'Alzheimer et 27 individus âgés sur différents aspects de la mémoire autobiographique (spécificité, expérience subjective et temps de récupération du souvenir), avec ou sans amorce olfactive (chocolat). Comme attendu, les participants du groupe Alzheimer ont obtenu des performances inférieures aux individus contrôles pour la spécificité et l'expérience subjective. Les temps de récupération des souvenirs autobiographiques étaient également plus longs chez les participants Alzheimer, en comparaison aux participants contrôles. En comparaison à une condition non-odorante, la stimulation olfactive a permis d'augmenter la spécificité et l'expérience subjective chez les participants Alzheimer. Dans la condition odorante, les souvenirs étaient également récupérés plus rapidement pour l'ensemble des participants, élément en faveur de la nature automatique des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur. Pour conclure, cette première étude apporte des arguments en faveur d'une amélioration de la qualité du rappel autobiographique suite à un amorçage olfactif. Les souvenirs rapportés par les individus avec une maladie d'Alzheimer étaient d'avantage ancrés dans le temps et dans l'espace et accompagnés par un sentiment de reviviscence plus important, en comparaison à une condition non-odorante.

2.1 Etude 1

Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease

Publié dans *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*

Ophélie GLACHET¹, Marie-Charlotte GANDOLPHE¹, Karim

GALLOUJ², Pascal ANTOINE¹, Mohamad EL HAJ^{2, 3, 4}

¹ Laboratoire de sciences cognitives et affectives SCAlab _ UMR CNRS 9193, Université de Lille, France ophelie.glachet@univ-lille.fr

²Unité de Gériatrie, Centre hospitalier de Tourcoing, France

³Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, EA 4638, Université de Nantes, France

⁴Institut universitaire de France, Paris, France

Glachet, O., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Antoine, P., & El Haj, M. (2018). Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 16(3), 311-320.



L'essentiel de l'information scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/gpn/sommaire.md?type=text.html>

volume 16 - 2018
numéro 3
mois Septembre

Gériatrie et Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement



Parcours hospitaliers des sujets âgés
Les formes monogéniques des démences précoces

www.gpn.fr/www.jle.com
John Libbey EUROTEXT
ISSN: 2116-8706
Prix au numéro: 127 €

INSTITUT NATIONAL DE GÉRIATRIE GÉRONTOLOGIE
SF3PA Société Française de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Troisième Âge
RJE

Montrouge, le 01-09-2018

Ophélie Glachet

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

paru dans

Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, 2018, Volume 16, Numéro 3

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2018

Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease

OPHÉLIE GLACHET¹
MARIE-CHARLOTTE GANDOLPHE¹
KARIM GALLOUJ²
PASCAL ANTOINE¹
MOHAMAD EL HAJ^{2,3,4}

¹ Laboratoire de sciences cognitives et affective, SCAlab – UMR CNRS 9193, Université de Lille, France
<ophelie.glachet@univ-lille3.fr>

² Unité de gériatrie, Centre hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France

³ Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, EA 4638, Université de Nantes, Nantes, France

⁴ Institut universitaire de France, Paris, France

Tirés à part :
O. Glachet

Résumé. L'objectif principal de cette recherche est d'étudier l'impact d'une stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Les bénéfices d'une telle stimulation ont été démontrés chez des participants contrôles, mais jamais dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative. Nous avons comparé les performances d'un groupe de patients avec une maladie d'Alzheimer à celles d'individus âgés sains appariés sur les différents aspects de la mémoire autobiographique (spécificité, reviviscence et temps de récupération du souvenir). En comparaison à une situation de rappel sans amorce olfactive (contrôle), les souvenirs indicés par une odeur apparaissent plus spécifiques et sont accompagnés par un sentiment de reviviscence plus important dans le groupe Alzheimer, mais pas dans le groupe contrôle. Les souvenirs autobiographiques sont également retrouvés plus rapidement lorsqu'ils sont indicés par une odeur en comparaison à une condition contrôle et ce, pour l'ensemble des participants. Notre étude montre, pour la première fois, les apports d'un amorçage olfactif sur les différents aspects (spécificité et reviviscence) de la récupération autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Elle offre ainsi une base scientifique solide en faveur de l'utilisation de la stimulation olfactive dans le cadre d'ateliers réminiscence afin de préserver le plus longtemps possible le sentiment d'identité et de continuité des malades d'Alzheimer.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, mémoire autobiographique, stimulation olfactive

Abstract. Background: A body of research showed positive effects of olfactory stimulation on autobiographical memory. However, no research has evaluated the influence of such stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. Objective and methods: We invited participants with Alzheimer's disease and controls to retrieve autobiographical memories when exposed to odor and in a control condition without odor. Results: Compared to memories evoked without odors, olfactory-evoked autobiographical memories were more specific and accompanied by more subjective experience of reviviscence in patients with Alzheimer's disease. However, no such benefit was observed in control participants. Interestingly, when compared to memories evoked without odors, olfactory-evoked autobiographical memories were retrieved faster in all participants. Conclusion: Our findings demonstrate positive effects of olfactory stimulation on two components (specificity and reviviscence) of autobiographical retrieval in Alzheimer's disease. This study offers solid foundations for the adaptation of olfactory stimulation in nursing homes in the framework of reminiscence therapy in order to preserve the sense of identity in patients with Alzheimer's disease as long as possible.

Key words: Alzheimer's disease, autobiographical memory, olfactory stimulation

doi:10.1684/psnv.2018.0748

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative liée à l'âge [1]. Chez les individus atteints de MA, le cerveau est victime d'un double processus de dégénérescence : les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire. Cet ensemble de lésions est à l'origine de nombreux troubles cognitifs touchant l'ensemble des fonctions mentales. Ainsi, le tableau cli-

nique « typique » de la MA comprend des troubles touchant le langage oral et écrit, les fonctions visuo-spatiales et les praxies gestuelles. Néanmoins, la fonction la plus gravement touchée reste la mémoire. Le déclin mnésique est entre autres caractérisé par une atteinte précoce de la mémoire autobiographique [2, 3]. La mémoire autobiographique est définie comme la capacité à récupérer des

Pour citer cet article : Glachet O, Gandolphe MC, Gallouj K, Antoine P, El Haj M. Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018 ; 16(3) : 311-20 doi:10.1684/psnv.2018.0748

311

© John Libbey Eurotext, 2018

informations relatives à soi-même. Elle est composée de souvenirs accumulés depuis notre plus jeune âge, qui nous permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité [4].

Dès le stade débutant de la MA, l'atteinte de la composante épisodique de la mémoire autobiographique devient importante et se manifeste par de grandes difficultés à retrouver des événements de vie spécifiques et détaillés, indépendamment de la période de vie explorée, au profit d'un nombre important de souvenirs sémantiques vagues et généraux [2, 5-9]. Ainsi, l'expérience subjective et la reviviscence sont considérablement altérées, avec un affaiblissement de la capacité à revivre mentalement les détails perceptivo-sensoriels et conceptuels appartenant au souvenir. L'atteinte de la composante sémantique est plus discrète, mais elle subit également un déclin avec la disparition des connaissances sémantiques personnelles et des souvenirs généraux récents [10]. Avec l'avancée des troubles, le passé devient de plus en plus abstrait, vague, non vivace et désincarné. Cette perte épisodique et sémantique entraîne un affaiblissement du sentiment d'identité qui se fige et devient de moins en moins défini et cohérent. La conséquence de ce trouble est l'impossibilité de mettre à jour le Soi, au regard des nouveaux événements de vie [2]. Les troubles de la mémoire autobiographique retentissent inévitablement sur la qualité de vie des patients, sur leur autonomie, mais aussi sur les liens sociaux et surtout familiaux.

Face aux limites des traitements pharmacologiques, les cliniciens se tournent davantage vers les techniques de revalidation neuropsychologique permettant l'individualisation des interventions. Concernant la prise en charge des troubles mnésiques, les interventions de revalidation cognitive consistent à mettre en place des stratégies individualisées de mémorisation afin de répondre à des difficultés concrètes, définies par le patient ou par l'aidant. Les thérapies de réminiscence sont les plus utilisées, notamment pour le maintien de la mémoire autobiographique rétrograde [10-12]. La réminiscence consiste au rappel conscient des expériences passées, tout en faisant référence à son modèle d'identité actuel et à un retour aux conflits non résolus afin d'accepter le présent [13-15]. Ce type de prise en charge est centré sur la personne et vise à améliorer son bien-être. La thérapie *life review*, quant à elle, a pour objectif de reconstruire de manière structurée l'histoire du patient. Ses bénéfices sont meilleurs en ce qui concerne la diminution du syndrome dépressif, le renforcement du sentiment d'identité et l'amélioration des troubles comportementaux, soit une meilleure qualité de vie [13, 14]. Néanmoins, ce type de prise en charge reste limité face à la complexité de la mémoire autobiographique et au manque d'un véri-

table appui théorique concernant les aspects épisodiques et sémantiques.

Pour pallier ces limites, Lalanne et Piolino [10], ont mis en place un programme de réhabilitation de la mémoire autobiographique basé sur la conception théorique du modèle de Conway [16]. Il s'agit d'un programme standardisé qui concerne à la fois les aspects épisodiques et sémantiques de la mémoire autobiographique et qui concerne toutes les périodes de vie. Le Programme de réminiscence autobiographique est directement inspiré d'un outil d'évaluation standardisé de la mémoire « le Test épisodique de mémoire du passé lointain autobiographique » (TEMPau) [17], et vise la reconstruction d'un sentiment d'identité et de continuité en restaurant la temporalité par le renforcement des connaissances sémantiques personnelles et par les capacités de reviviscences des souvenirs anciens [10]. La standardisation de ces prises en charge implique une récupération volontaire des souvenirs autobiographiques. Or, dans la vie quotidienne, les souvenirs sont le plus souvent récupérés de manière involontaire, c'est-à-dire sans effort de rétention. Les souvenirs autobiographiques involontaires sont des « souvenirs conscients d'évènements personnels qui parviennent à l'esprit de manière spontanée » [18]. Ce type de souvenir serait déclenché préférentiellement par des indices présents dans l'environnement [18]. En comparaison aux souvenirs volontaires, les souvenirs involontaires semblent plus spécifiques [19, 20]. Ces souvenirs sont en général plus positifs, accompagnés par des réactions émotionnelles plus fortes et affectent davantage l'humeur [19-21]. Il semble donc intéressant de se centrer sur ce type de souvenirs car leur remémoration pourrait être bénéfique pour le sentiment d'identité. Dans cette lignée, des auteurs ont utilisé des indices perceptifs dans le but de déclencher des souvenirs autobiographiques involontaires [22]. Dans leur étude, El Haj et al. [23] se sont intéressés aux pouvoirs de la musique dans le maintien de la mémoire autobiographique chez des individus atteints de MA. Ils ont montré une amélioration notoire de la spécificité des souvenirs autobiographiques évoqués par la musique en comparaison aux souvenirs évoqués dans une condition silence.

Tout comme la musique, les odeurs semblent être un indice particulièrement efficace dans la récupération de souvenirs autobiographiques involontaires [24, 25]. Des chercheurs se sont intéressés à la nature involontaire des souvenirs indicés par une odeur. En effet, de nombreuses études ont tenté de donner un cadre scientifique à la description de Proust [24, 25]. Ils ont montré que les souvenirs évoqués par un indicage olfactif sont plus spécifiques et accompagnés par un sentiment de reviviscence plus important [26-28] en comparaison à des souvenirs évoqués

Tableau 1. Moyennes (écarts types) et significativité des caractéristiques démographiques et des performances au MMSE, à l'épreuve de Grober et Buschke [29] et aux tâches d'empan de chiffres endroit et envers des participants dans les deux groupes.**Table 1.** Means (standard deviations) and significance of participant's demographic characteristics and performances on MMSE, Grober and Buschke task [29] and Digit span task (backward and forward) in both groups.

	Groupe Alzheimer	Groupe contrôle	Significativité p
Nombre de participants	25	27	
Genre (F H)	18 7	19 8	NS
Age en années	73,32 (6,86)	71,56 (8,13)	NS
Niveau d'études en années	8,64 (2,84)	9,26 (2,34)	NS
Efficiences cognitive globale	22,6 (1,63)	28,19 (1,52)	0,000
Mémoire épisodique	5,96 (2,37)	10,7 (3,34)	0,000
Empan endroit	4,8 (1,19)	6,18 (1,73)	0,004
Empan envers	3,64 (1,11)	4,89 (1,39)	0,002

par d'autres types d'indigage. Ces données permettent de conclure à un effet bénéfique des odeurs dans la récupération de souvenirs autobiographiques. Mais qu'en est-il lorsque la mémoire autobiographique est altérée ?

L'objectif de cette étude est de tester l'impact d'un amorçage olfactif sur la récupération de souvenirs autobiographiques involontaires, chez des individus avec une MA. Les hypothèses sont les suivantes : les souvenirs évoqués par une odeur seront plus spécifiques et accompagnés par un sentiment de reviviscence plus important en comparaison à des souvenirs évoqués sans odeur. En raison de la nature involontaire des souvenirs olfactifs, on s'attend également à ce que les souvenirs indicés par une odeur soient récupérés plus rapidement. Ces bénéfices seraient observés chez les sujets âgés sains tout comme chez les patients souffrants de MA, mais ils seraient différents en termes d'intensité. En effet, le déficit initial est plus important chez les individus souffrants de MA, on peut donc s'attendre à ce que le bénéfice soit majoré dans ce groupe.

Méthode

Participants

Vingt-cinq participants présentant la MA et 27 participants contrôles ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des participants sont présentées dans le *tableau 1*. Les individus du groupe Alzheimer ont été recrutés au sein des Ehpad (Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) locales. La MA doit avoir été diagnostiquée par un neurologue ou un gériatre selon les critères de l'institut national du vieillissement et de l'association Alzheimer [1]. Le niveau de sévérité de la MA devait être équivalent à un stade quatre de Reisberg [29] correspondant à un déficit cognitif modéré et impliquant

une connaissance réduite des événements récents et de l'actualité, ainsi que des lacunes dans les souvenirs du passé. Le groupe contrôle était majoritairement composé des époux(ses) des participants du groupe Alzheimer. Ils devaient avoir un score au *Mini mental state examination*, MMSE [30] situé dans la norme, avec un *cut-off* situé au-dessus du percentile 10 en fonction de l'âge et du niveau de scolarité des participants [31], ainsi qu'une autonomie préservée. Les participants des deux groupes ont été appariés sur l'âge, le genre, et le niveau d'études.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : pour le groupe Alzheimer, les participants ne devaient pas présenter de démence dont les troubles mnésiques ne sont pas au premier plan (démence mixte, démence fronto-temporale...). Les participants du groupe contrôle, comme les participants du groupe Alzheimer, ne devaient pas avoir subi d'accident vasculaire cérébral, présenté d'épisode confusionnel ou une consommation pathologique d'alcool ou de substance. L'ensemble des participants est de langue native française.

Matériel et méthodes

Évaluation cognitive

Lors d'un entretien préliminaire, nous avons évalué l'efficiences cognitive globale, la mémoire épisodique, et la mémoire de travail dans les deux groupes de participants afin de vérifier l'absence de déficit des participants contrôles sur ces trois aspects et de constater un écart significatif des performances avec le groupe Alzheimer. L'évaluation cognitive globale a été effectuée avec le MMSE, sur un score total de 30 points. La mémoire épisodique a été évaluée avec la tâche de Grober et Buschke [32]. Dans cette épreuve, il est demandé aux participants de retenir 16 mots présentés visuellement et verbalement. Chacun de ces mots est relié à une catégorie sémantique. Les trois rappels

immédiats sont séparés par des phases de distraction pendant lesquelles les participants doivent compter à l'envers à partir de 374 pendant 20 secondes. La phase de distraction est suivie par un rappel libre des mots précédemment encodés pendant deux minutes. La performance en mémoire épisodique est évaluée comme le nombre de mots correctement restitués lors du premier rappel libre. La mémoire de travail a été évaluée avec une tâche d'empan de chiffres [33] dans laquelle les participants devaient rappeler une série de chiffres de plus en plus longue, à l'endroit (empan de chiffres endroit), puis à l'envers (empan de chiffres envers). Les empan sont mesurés comme la plus grande série de chiffres correctement appelée, après deux essais.

Cible olfactive

Nous avons choisi de présenter une odeur de chocolat aux participants. Ce choix a été motivé par l'hypothèse selon laquelle cette odeur est considérée comme familière et agréable par la plupart des individus. L'odeur est présentée dans un flacon (10 mL) d'huile parfumée au chocolat de la marque Mystic moment.

Procédure

Plan expérimental

Les participants étaient évalués individuellement au cours de deux sessions, l'une avec odeur et l'autre sans odeur et ce à une semaine d'intervalle. L'ordre de passation des deux conditions a été contrebalancé pour l'ensemble des individus. Dans la condition « odeur », le flacon contenant l'odeur de chocolat était présenté aux participants et ils pouvaient prendre un moment pour se familiariser avec elle avant de répondre à la consigne d'évaluation de la mémoire autobiographique : « Racontez-moi un événement de votre vie avec le plus de détails possible. Quand et où a-t-il eu lieu ? Qui était présent ? Qu'avez-vous fait et quels étaient vos ressentis ? ». Les participants avaient deux minutes pour évoquer le souvenir de leur choix avec le plus de détails possibles. Cette limite temporelle a été adoptée pour éviter certains biais comme la répétition ou la distractibilité. Dans la condition contrôle, le protocole était le même, mais aucune odeur n'était présentée. Suite à la remémoration du souvenir, il était demandé aux participants d'évaluer leur reviviscence grâce à l'échelle décrite dans la section suivante.

Évaluation de la mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique a été évaluée selon trois aspects en lien avec les hypothèses de travail : la spécificité, la reviviscence et le temps de récupération du souvenir. La spécificité a été évaluée à l'aide du TEMPau test (test épisodique de mémoire du passé lointain autobiographique)

[14]. Ce test est présenté sous la forme d'une échelle en cinq points. Cette échelle prend en compte la spécificité du contenu, la situation spatio-temporelle et le niveau de détail associé au souvenir autobiographique. La cotation est 0- absence de réponse, ou information générale sur un thème ; 1- description vague, sans contexte spatio-temporel ; 2- événement générique ou spécifique sans contexte spatio-temporel ; 3- événement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel non détaillé (détails phénoménologiques, imagerie visuelle, sensations, émotions. . .) ; 4- événement spécifique, situé dans un contexte spatio-temporel détaillé.

Reviviscence

La reviviscence a été mesurée à l'aide d'une échelle inspirée de celle de Rubin *et al.* [34] (*Annexe 1*). Elle se compose de six catégories (voyage dans le temps, véricité du souvenir, imagerie, émotion, identité, et spécificité spatio-temporelle), comprenant chacune deux items. Elle est présentée sous la forme d'une échelle de Likert en quatre points (1- non, c'est tout à fait faux, 2- non, c'est plutôt faux, 3- oui, c'est plutôt vrai, 4- oui, c'est tout à fait vrai).

Temps de récupération du souvenir

La mesure du temps de récupération du souvenir est inspirée de la procédure de Schlagman et Kvavilashvili [20] et évaluée à l'aide du temps de réaction des participants. Le temps de réaction est défini comme la latence (en secondes) entre la fin de la consigne et le début du rappel du souvenir autobiographique. Si des informations complémentaires sont demandées, le temps consacré à ces instructions est intégré au temps de réaction global.

Résultats

Nous avons comparé les effets d'un indicage olfactif sur trois aspects de la mémoire autobiographique : spécificité, reviviscence et temps de récupération du souvenir en comparant les performances obtenues par un groupe d'individus avec une MA et un groupe composé de participants âgés sains. Les données ne se distribuent pas selon une loi normale d'après le test de Kolmogorov-Smirnov. La comparaison inter groupes a donc été effectuée par le biais de tests non paramétriques. Nous avons également procédé à une analyse intra groupe afin de vérifier si le bénéfice lié à la présentation d'une odeur est plus important dans le groupe Alzheimer en comparaison au groupe contrôle. Lorsque ces différences étaient significatives, nous avons également calculé la taille de l'effet pour un test non-paramétrique, comme recommandé par Rosenthal

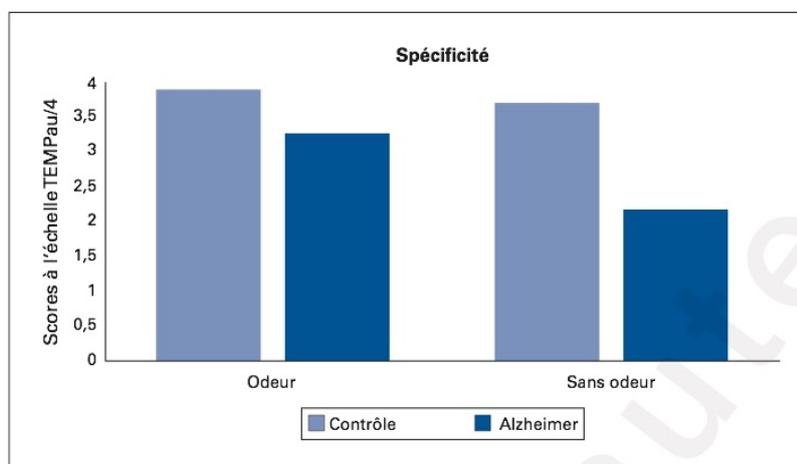


Figure 1. Scores à l'échelle TEMPau dans les deux groupes de participants dans la condition odeur et sans odeur.
Figure 1. Scores at the TEMPau scale in the two groups of participants in the odor and odorless conditions.

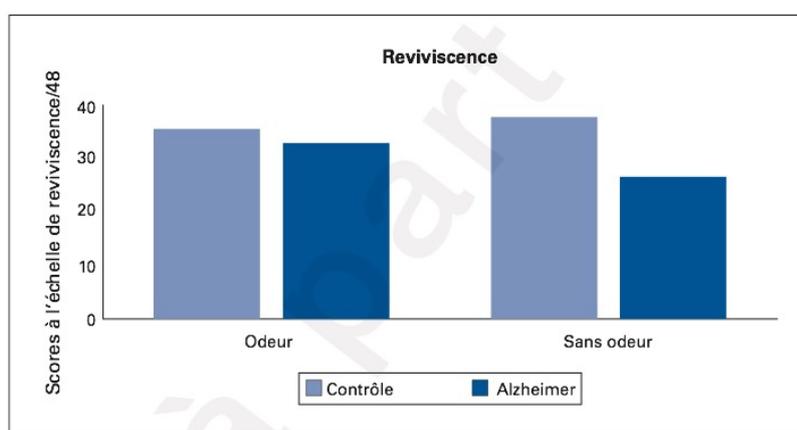


Figure 2. Scores à l'échelle de reviviscence dans les deux groupes de participants dans la condition odeur et sans odeur.
Figure 2. Scores at the reviviscence scale of both groups in the odor and odorless conditions.

et DiMatteo [35] et Ellis [36], avec l'interprétation suivante : d = 0,2 représente un effet négligeable ; d = 0,5 un effet moyen ; et d = 0,8 une taille d'effet importante [36].

Spécificité

La première analyse concerne la spécificité (figure 1), c'est-à-dire la richesse en détails associés aux souvenirs, mesurée par l'échelle TEMPau. Le test U de Mann Withney met en évidence un effet de groupe caractérisé par une spécificité plus importante chez les participants contrôlés en comparaison au groupe Alzheimer dans la condition odorante (Z = 2,90 ; p < 0,001, d de Cohen = 0,88) et

dans la condition non odorante (Z = 4,00 ; p < 0,001, d de Cohen = 0,79).

Le test de Wilcoxon montre également une augmentation significative de la spécificité suite à la présentation d'une odeur en comparaison à une condition non odorante dans le groupe Alzheimer (Z = 3,09 ; p < 0,01, d de Cohen = 1,57), mais pas dans le groupe contrôle (Z = 1,40 ; p > 0,05).

Reviviscence

Les scores à l'échelle de reviviscence (figure 2) étaient plus importants dans le groupe contrôle en comparaison au

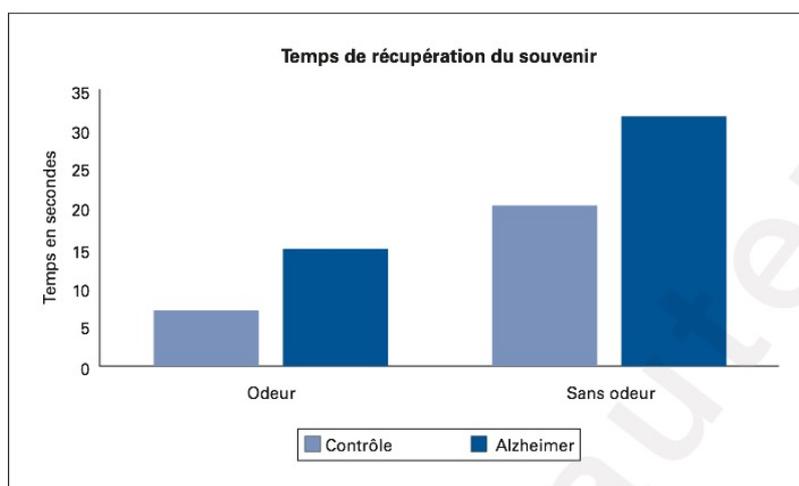


Figure 3. Temps de réaction entre la fin de la consigne et le début du rappel du souvenir autobiographique, dans les deux groupes, dans la condition odeur et sans odeur.

Figure 3. Reaction times between the end of the instruction and the beginning of the autobiographical memory recall, in both groups, in the odors and odorless conditions.

groupe Alzheimer dans la condition non odorante ($Z = 5,15$; $p < 0,001$, d de Cohen = 2,04). Dans la condition odeur, en revanche, le score de reviviscence n'était pas significativement différent entre le groupe contrôle et le groupe Alzheimer ($Z = 0,59$; $p > 0,05$).

Le test de Wilcoxon montre un score de reviviscence plus important suite à un indicage olfactif chez les participants du groupe Alzheimer ($Z = 2,57$; $p < 0,05$, d de Cohen = 1,19), mais pas chez les individus âgés sains ($Z = 1,32$; $p > 0,05$).

Temps de récupération du souvenir

Les temps de récupération du souvenir (figure 3) étaient inférieurs chez les participants contrôles en comparaison au groupe Alzheimer dans la condition olfactive ($Z = -3,23$; $p < 0,01$, d de Cohen = 1,02) et dans la condition non odorante ($Z = -3,79$; $p < 0,001$, d de Cohen = 1,24).

L'analyse intra groupe révèle une diminution significative des temps de réaction dans la condition odorante en comparaison à la condition contrôle dans le groupe Alzheimer ($Z = 3,75$; $p < 0,001$, d de Cohen = 2,27), mais aussi dans le groupe composé d'individus âgés sains ($Z = 4,54$; $p < 0,001$, d de Cohen = 3,59).

Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un amorçage olfactif, sur la récupération des souvenirs auto-

biographiques dans la MA. Les résultats de l'étude font état d'un impact positif de la stimulation olfactive dans la MA. En effet, les souvenirs indicés par une odeur sont plus spécifiques et sont accompagnés par un sentiment de reviviscence plus important, en comparaison à une situation sans odeurs. Ces effets étaient constatés dans le groupe Alzheimer, mais pas dans le groupe contrôle composé de participants âgés, sans pathologie de la mémoire. Les souvenirs autobiographiques étaient également retrouvés plus rapidement lorsqu'ils étaient indicés par une odeur en comparaison à une situation contrôle, et ce, pour l'ensemble des participants.

Les trois caractéristiques évaluées (spécificité, reviviscence et temps de récupération du souvenir) sont fréquemment associées à la notion de souvenirs involontaires. Dans leur étude, Berntsen et Hall [19] ont comparé ce type de souvenir à des souvenirs volontaires indicés par des mots. En comparaison à ces derniers, les souvenirs involontaires sont plus riches en détail et sont accompagnés par un contenu émotionnel plus fort. Par la suite, d'autres auteurs ont répliqué ce paradigme en comparant d'autres modalités d'indication afin de mettre en évidence d'autres caractéristiques communes aux souvenirs involontaires. Parmi celles-ci, on constate une récupération plus rapide (automatique) pour les souvenirs involontaires en comparaison aux souvenirs volontaires [20]. Johannessen et Berntsen [37] ont également montré que les souvenirs involontaires ont un lien plus fort avec le sentiment d'identité et l'histoire de vie des participants. Dans la

présente étude, la plupart des caractéristiques associées aux souvenirs autobiographiques involontaires ont été retrouvées suite à la présentation d'un indice olfactif. Ceci suggère que l'odeur est un indice de récupération efficace des souvenirs involontaires.

Une autre caractéristique commune aux souvenirs involontaires est la présence d'un indice hautement perceptif [23]. Dans son récit, Proust illustre la manière dont les indices perceptifs, et plus particulièrement les odeurs, agissent sur le rappel de souvenirs autobiographiques. Le « phénomène de Proust » peut être défini comme la capacité des odeurs à indiquer de manière automatique, des souvenirs autobiographiques avec une vivacité et une tonalité affective importantes. Dans leur modèle *The misfit theory of spontaneous conscious odor perception* (MISCOP), Köster, Møller et Mojet [38] proposent de donner un cadre théorique au phénomène de Proust. Les souvenirs olfactifs seraient construits et récupérés par le biais de « perceptions par exception », c'est-à-dire via des odeurs, dans un contexte donné. Ce type de perception aurait un rôle dans les apprentissages associatifs entre l'indice et le contexte d'encodage, ainsi que dans la formation des souvenirs autobiographiques involontaires. Ces perceptions reposent sur les principes suivants : dans la vie quotidienne, la quasi-totalité des odeurs sont associées à leur contexte d'encodage de manière accidentelle et inconsciente. Ces associations seraient stockées de manière implicite. Une odeur ayant participé à un apprentissage involontaire ne serait pas perçue de manière consciente si elle correspond à nos attentes. Elle parviendrait à la conscience uniquement si elle est en incongruité avec le contexte. On aurait alors davantage de chance de récupérer la trace mnésique qui lui est associée. Cette théorie peut être mise en lien avec celle de Moscovitch [39]. Suite à la présentation d'une odeur, la récupération de la trace mnésique est associative et dépendante de l'indice. Plus précisément, la trace mnésique serait activée via un processus automatique caractérisé par une interaction rapide entre l'indice et le souvenir [16].

Dans notre étude, la stimulation olfactive semble avoir un effet bénéfique sur la spécificité associée aux souvenirs autobiographiques. Autrement dit, les souvenirs indicés par une odeur sont davantage ancrés dans un contexte spatio-temporel en comparaison à des souvenirs évoqués sans odeur. Ces résultats sont en accord avec les données obtenues par Chu et Downes [24]. Dans la seconde partie de leur expérience, ils évaluent la quantité d'informations autobiographiques rappelées suite à la présentation d'une odeur ou d'un indice visuel (photo). Les souvenirs évoqués par une odeur apparaissent plus riches en détails que les souvenirs indicés par une photo. Deux classes d'explications tentent de rendre compte de ce phénomène. La première

conception s'appuie sur les projections neuro-anatomiques en provenance du cortex olfactif et sur leurs liens intrinsèques avec les circuits identifiés comme jouant un rôle dans la médiation de la mémoire épisodique. En effet, le bulbe olfactif envoie ses projections dans l'amygdale, dans l'hippocampe et dans les noyaux dorso-médians du thalamus [40]. Ces structures sont impliquées dans la consolidation de la trace mnésique [40]. L'amygdale serait directement impliquée dans la formation des souvenirs émotionnels et son rôle modulateur dans la consolidation des informations autobiographiques permettrait la construction d'une représentation stable du souvenir [41, 42]. Ainsi, en raison des projections neuro-anatomiques entre le bulbe olfactif et les structures limbiques [43], les odeurs semblent être privilégiées dans leur capacité à influencer directement la fonction modulateur de l'amygdale. Cette proximité anatomique assurerait un accès plus direct aux détails spatio-temporels ayant participé à l'encodage en comparaison à des indices impliquant d'autres modalités sensorielles.

En ce qui concerne la reviviscence, plusieurs études montrent que la capacité à revivre les événements évoqués comme au moment de l'encodage est supérieure lorsque le souvenir est évoqué par un indice olfactif en comparaison à d'autres types d'indices [24, 27, 44]. Néanmoins, une étude [27] montre que l'impact de la stimulation olfactive est différent selon la composante de reviviscence mesurée. En effet, selon Willander et Larsson (2007) la présentation d'une odeur a un effet sur le sentiment de retour vers le passé, mais pas sur la vivacité du souvenir. Dans notre étude, la reviviscence est mesurée comme un score global, à l'aide d'une échelle impliquant six composantes (voyage dans le temps, véracité du souvenir, imagerie, émotion, identité, spécificité spatio-temporelle) et permet de conclure à un impact positif de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

Les résultats font également état d'une réduction significative du temps de récupération du souvenir suite à la présentation d'une odeur, pour l'ensemble des participants. Ce phénomène peut être expliqué par la capacité de l'indice olfactif à passer outre le contrôle exécutif impliqué dans la récupération active des souvenirs [23]. Rasmussen et Berntsen [44] proposent l'idée selon laquelle le caractère involontaire de ce type d'indice peut remplacer, en partie, le rôle joué par le contrôle exécutif dans la récupération de souvenirs volontaires.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord, la reconnaissance de l'odeur de chocolat est caractérisée par une diminution graduelle, des individus âgés sans pathologie de la mémoire jusqu'aux individus avec MA, en passant par des participants avec un trouble cogni-

tif léger [45]. Néanmoins, Willander et Larsson ont montré que l'identification de la cible olfactive n'est pas un facteur clé lors de la récupération de souvenirs autobiographiques. Dans cette étude, l'agrément, le sentiment de retour vers le passé et les aspects émotionnels associés au souvenir sont supérieurs lorsque l'indice se compose de l'odeur seule en comparaison à une association entre la cible olfactive et son nom. Dans cette étude, nous proposons d'effectuer le choix de l'odorant non pas sur le taux d'identification de l'odeur, mais sur la notion de familiarité. De plus, une seule odeur est proposée (chocolat). Or la présentation d'une odeur familière pourrait aider encore davantage à la récupération de souvenirs autobiographiques. Il serait donc pertinent de répliquer cette étude en proposant une palette d'odeurs plus large et en laissant le choix aux participants avant l'indication. Cependant afin d'éviter un manque d'homogénéité entre les participants, le choix de l'odeur doit être réalisé de manière contrôlée avec des variables telles que le seuil olfactif ou la familiarité. En effet, on peut aisément imaginer que le bénéfice sera majoré si l'odeur proposée a du sens et, ou, une tonalité affective particulière pour l'individu. Enfin, il serait intéressant d'effectuer une normalisation de l'échelle de reviviscence afin de pouvoir proposer une analyse plus détaillée de l'impact d'une odeur sur chacune de ses sous-composantes (voyage dans le temps, véracité du souvenir, imagerie, émotion, identité, spécificité spatio-temporelle).

Malgré cette limite, notre étude est la première à apporter des arguments relatifs au bénéfice lié à l'indication olfactive sur la mémoire autobiographique dans le cadre des patho-

Points clés

- La mémoire autobiographique se compose des souvenirs personnels liés à notre histoire.
- Cette mémoire est particulièrement sensible aux processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.
- Les odeurs semblent être un indice particulièrement efficace pour favoriser la récupération de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

logies neurodégénératives. Les souvenirs indicés par une odeur sont retrouvés plus rapidement, et sont accompagnés par une spécificité et un sentiment de reviviscence plus importants. Ces résultats montrent un bénéfice de l'indication olfactive, dans la maladie d'Alzheimer, lorsque la mémoire autobiographique est altérée, et sont encourageants quant à la possibilité d'intégrer les odeurs dans la prise en charge clinique de cette pathologie. Concrètement, ce type d'indication pourrait être développé au sein d'ateliers de reviviscence dans le but de préserver, le plus longtemps possible, le sentiment d'identité et de continuité des malades d'Alzheimer.

Remerciements. Cette étude est supportée par le Labex (*Excellence laboratory, program investment for the future*), Distalz (*Development of innovative strategies for a transdisciplinary approach to Alzheimer disease*) et l'EU Interreg 2 Seas Programme 2014-2020 (co-fondé par l'European regional development fund).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011 ; 7 : 263-9.
2. El Haj M, Antoine P, Nandrino JL, Kapogiannis D. Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing Res Rev* 2015 ; 23 : 183-92.
3. El Haj M, Kapogiannis D, Antoine P. Phenomenological reliving and visual imagery during autobiographical recall in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016 ; 52 : 421-31.
4. Piolino P, Desgranges B, Clarys D, Guillery-Girard B, Taconnat L, Isingrini M, *et al.* Autobiographical memory, auto-nostalgia, and self-perspective in aging. *Psychol Aging* 2006 ; 21 : 510-25.
5. El Haj M, Antoine P, Nandrino JL, Gely-Nargeot MC, Raffard S. Self-defining memories during exposure to music in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2015 ; 27 : 1719-30.
6. Irish M, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, Lawlor BA, Robertson IH, *et al.* Investigating the enhancing effect of music on autobiographi-

cal memory in mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; 22 : 108-20.

7. Ivanou A, Cooper JM, Shanks MF, Venneri A. Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia* 2006 ; 44 : 1936-55.

8. Leyhe T, Muller S, Milian M, Eschweiler GW, Saur R. Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2009 ; 47 : 2464-9.

9. Seidl U, Lueken U, Thomann PA, Geider J, Schroder J. Autobiographical memory deficits in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011 ; 27 : 567-74.

10. Lalanne J, Gallarda T, Piolino P. "The castle of remembrance": new insights from a cognitive training programme for autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehab* 2015 ; 25 : 254-82.

11. Lalanne J, Piolino P. Main interventions for rehabilitation of autobiographical memory in Alzheimer's disease from early to severe stage: a review and new perspectives. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013 ; 11 : 275-85.

12. Lalanne J, Rozenberg J, Grolleau P, Piolino P. The self-reference effect on episodic memory recollection in young and older adults and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Res* 2013; 10: 1107-17.
13. Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. Celebrating fifty years of research and applications in reminiscence and life review: state of the art and new directions. *J Aging Stud* 2014; 29: 107-14.
14. Westerhof GJ, Bohlmeijer E, Webster JD. Reminiscence and mental health: a review of recent progress in theory, research and interventions. *Ageing Society* 2010; 30: 697-721.
15. El Haj M, Antoine P. Death preparation and boredom reduction as functions of reminiscence in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 515-23.
16. Conway MA. Memory and the self. *J Memory Language* 2005; 53: 594-628.
17. Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevee C, De la Sayette V, et al. Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 2003; 126: 2203-19.
18. Berntsen D, Staugaard SR, Sørensen LMT. Why am I remembering this now? Predicting the occurrence of involuntary (spontaneous) episodic memories. *J Exp Psychol Gen* 2013; 142: 426-44.
19. Berntsen D, Hall NM. The episodic nature of involuntary autobiographical memories. *Mem Cognit* 2004; 32: 789-803.
20. Schlagman S, Kvavilashvili L. Involuntary autobiographical memories in and outside the laboratory: how different are they from voluntary autobiographical memories? *Mem Cognit* 2008; 36: 920-32.
21. Rubin DC, Boals A, Berntsen D. Memory in posttraumatic stress disorder: properties of voluntary and involuntary, traumatic and nontraumatic autobiographical memories in people with and without posttraumatic stress disorder symptoms. *J Exp Psychol Gen* 2008; 137: 591-614.
22. Foster NA, Valentine ER. The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. *Exp Aging Res* 2001; 27: 215-28.
23. El Haj M, Fasotti L, Allain P. The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Conscious Cogn* 2012; 21: 238-46.
24. Chu S, Downes JJ. Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 2002; 30: 511-8.
25. Chu S, Downes JJ. Long live Proust: the odour-cued autobiographical memory bump. *Cognition* 2000; 75: B41-50.
26. Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 2004; 42: 371-8.
27. Willander J, Larsson M. Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem Cognit* 2007; 35: 1659-63.
28. Willander J, Larsson M. Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. *Psychon Bull Rev* 2006; 13: 240-4.
29. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
31. Hudon C, Potvin O, Turcotte MC, D'Anjou C, Dubé M, Prévaille M, et al. Normalisation du Mini-Mental State Examination (MMSE) chez les Québécois francophones âgés de 65 ans et plus et résidant dans la communauté. *Can J Aging* 2009; 28: 347-57.
32. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; 3: 13-36.
33. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation, 2014.
34. Rubin DC, Schrauf RW, Greenberg DL. Belief and recollection of autobiographical memories. *Mem Cognit* 2003; 31: 887-901.
35. Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Ann Rev Psychol* 2001; 52: 59-82.
36. Ellis PD. *The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis and the interpretation of research results*. New York, NY: Cambridge University Press, 2010.
37. Johannessen KB, Berntsen D. Motivation for weight loss affects recall from autobiographical memory in dieters. *Memory* 2009; 17: 69-83.
38. Koster EP, Moller P, Mojet J. A "Misfit" theory of spontaneous conscious odor perception (MITSCOP): reflections on the role and function of odor memory in everyday life. *Front Psychol* 2014; 5: 64.
39. Moscovitch M. Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 276-90.
40. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amygdala in action: relating biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia* 2011; 49: 718-33.
41. Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, et al. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8016-21.
42. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. *Nature* 1995; 377: 295-6.
43. Herz RS. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses* 2004; 29: 217-24.
44. Rasmussen AS, Berntsen D. The reality of the past versus the ideality of the future: emotional valence and functional differences between past and future mental time travel. *Mem Cognit* 2013; 41: 187-200.
45. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 155-60.

Annexe 1. Échelle de reviviscence

	Non c'est tout à fait faux	Non c'est plutôt faux	Oui c'est plutôt vrai	Oui c'est tout à fait vrai
1. J'ai l'impression de revivre ce moment tel qu'il est arrivé	1	2	3	4
2. C'est comme si je repartais en arrière jusqu'au moment où c'est arrivé	1	2	3	4
3. Je peux tout à fait m'en souvenir et ne pas seulement savoir que c'est arrivé	1	2	3	4
4. Je crois que la situation s'est vraiment passée comme je m'en souviens	1	2	3	4
5. Je peux le visualiser dans mon esprit	1	2	3	4
6. Je peux l'entendre dans ma tête	1	2	3	4
7. Je ressens le même tempérament que celui d'origine	1	2	3	4
8. Je ressens les émotions maintenant comme elles étaient à ce moment-là	1	2	3	4
9. C'est un souvenir important dans ma vie	1	2	3	4
10. Depuis que c'est arrivé, j'ai repensé ou parlé de cet événement	1	2	3	4
11. Je suis capable de rappeler où ça s'est passé	1	2	3	4
12. Je suis capable de rappeler à quel moment ça s'est passé	1	2	3	4

Synopsis étude 2: Emotional and phenomenological properties of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease

La première étude a permis de mettre en évidence un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur la récupération de détails contextuels (spécificité) lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. En comparaison à une condition non-odorante, la stimulation olfactive permet également de diminuer le temps de récupération du souvenir chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, élément en faveur de la nature automatique de ce type de représentation. La seconde étude est consacrée à l'évaluation de l'expérience subjective et du contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques (intensité et valence) dans la maladie d'Alzheimer, en condition odorante et en condition non-odorante.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, le rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques est caractérisé à la fois par la récupération d'éléments contextuels (contexte spatio-temporel), mais également par l'évocation de détails subjectifs ou phénoménologiques comme le sentiment de reviviscence et l'imagerie, participant à la conscience autoéotique (Tulving, 2002). Dans la maladie d'Alzheimer, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique est caractérisé par des difficultés à revivre les détails phénoménologiques du souvenir, avec pour conséquence le rappel d'événements personnels vagues et généraux. Les émotions participent également au rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques (Buchanan, 2007; Talarico et al., 2004). En particulier, les souvenirs autobiographiques à valence émotionnelle positive favorisent la récupération d'éléments contextuels chez l'individu jeune (D'Argembeau et al., 2003).

Chez l'individu jeune, la majorité des études sont en faveur d'une augmentation des qualités phénoménologiques et du contenu émotionnel associés aux souvenirs autobiographiques suite à un indiçage olfactif (Chu & Downes, 2002; Herz, 2004; Herz et al., 2004; Larsson & Willander, 2009; Willander & Larsson, 2007). Néanmoins, dans la plupart de ces études, la phénoménologie n'est pas évaluée de manière globale (évaluation de la vivacité ou du voyage mental dans le temps). De plus, ces études ne permettent pas de faire la distinction entre les effets de la stimulation olfactive sur l'intensité et la valence émotionnelle des souvenirs. A notre connaissance, aucune étude n'a permis de mettre en évidence les bénéfices de la stimulation olfactive sur l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

L'objectif de cette seconde étude est de proposer une évaluation plus globale des effets de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des souvenirs, à l'aide d'une échelle impliquant le voyage mental dans le temps, la véracité du souvenir, l'imagerie visuelle et auditive, les émotions, le rapport au self et spécificité spatio-temporelle. Cette étude permet également de distinguer les effets de la stimulation olfactive sur l'intensité et la valence émotionnelle des souvenirs autobiographiques. De manière générale, la deuxième étude vise à apporter des éléments sur l'effet de la stimulation olfactive sur l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

Afin de répondre à ces objectifs, nous avons demandé à 25 participants Alzheimer et 23 participants contrôles d'évoquer un souvenir autobiographique de leur choix, suite à la présentation d'une amorce olfactive (cannelle) ou sans odeur. Directement après l'évocation du souvenir, il était demandé aux participants d'indiquer sur la Self-Assessment Manikin (SAM) (Lang, 1980), le niveau d'intensité et la valence émotionnelle du souvenir rapporté. Les participants étaient également invités à remplir un questionnaire d'expérience subjective incluant les dimensions suivantes : voyage mental dans le temps, véracité du souvenir, imagerie, émotion, rapport au self et spécificité spatio-temporelle. Afin de contrôler les résultats obtenus dans l'étude 1 (Glachet, Gandolphe, Gallouj, Antoine, & El, 2018), nous avons de nouveau évalué l'impact de la stimulation olfactive sur la spécificité des souvenirs autobiographiques. Enfin, nous avons évalué les corrélations entre les scores de dépression et les différentes caractéristiques du rappel de souvenirs autobiographiques indicés par une odeur chez les participants du groupe Alzheimer.

Les résultats montrent un effet bénéfique de l'indication olfactive sur l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs. Les participants du groupe Alzheimer rapportaient des souvenirs plus positifs et plus forts émotionnellement suite à un amorçage olfactive. Cette étude a également permis de répliquer les résultats de l'étude 1 (Glachet et al., 2018) pour la spécificité, avec une augmentation du rappel d'éléments contextuels suite à la présentation d'une odeur. Enfin les résultats indiquent un lien entre les scores de dépression des participants du groupe Alzheimer et les caractéristiques subjectives et émotionnelles (intensité et valence) des souvenirs autobiographiques. Cette étude permet de démontrer l'impact positif d'un amorçage olfactive sur l'expérience subjective et émotionnelle lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

2.2 Etude 2

Emotional and phenomenological properties of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease

Publié dans Brain Sciences (Special issue “*Olfaction as a Marker for Psychiatric and Neurological diseases*”)

Ophélie GLACHET¹, Mohamad EL HAJ^{2, 3, 4}

¹ Laboratoire de sciences cognitives et affectives SCAlab _ UMR CNRS 9193, Université de Lille, France ophelie.glachet@univ-lille.fr

²Unité de Gériatrie, Centre hospitalier de Tourcoing, France

³Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, EA 4638, Université de Nantes, France

⁴Institut universitaire de France, Paris, France

Glachet, O., & El Haj, M. (2019). Emotional and Phenomenological Properties of Odor-Evoked Autobiographical Memories in Alzheimer's Disease. *Brain sciences*, 9(6), 135.

Article

Emotional and Phenomenological Properties of Odor-Evoked Autobiographical Memories in Alzheimer's Disease

Ophélie Glachet ^{1,*} and Mohamad El Haj ^{2,3,4}

¹ University of Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 SCALab-Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

² Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), Université de Nantes, F-44000 Nantes, France; mohamad.elhaj@univ-nantes.fr

³ Unité de Gériatrie, Centre Hospitalier de Tourcoing, F-59200 Tourcoing, France

⁴ Institut Universitaire de France, F-75000 Paris, France

* Correspondence: ophelie.glachet@univ-lille3.fr

Received: 10 May 2019; Accepted: 10 June 2019; Published: 10 June 2019



Abstract: Autobiographical memory, which contains all personal memories relative to our identity, has been found to be impaired in Alzheimer's Disease (AD). Recent research has demonstrated that odor may serve as a powerful cue for the recovery of autobiographical memories in AD. Building on this research, we investigated emotional characteristics (arousal and valence) and subjective reliving of odor-evoked autobiographical memories in AD. We also investigated the relationship between these characteristics and depression. To this end, we invited participants with mild AD and controls to retrieve autobiographical memories after odor exposure or without odor. Results showed higher arousal, subjective reliving and more positive memories after odor exposure compared with the odor-free condition, these differences being observed only in AD participants. We also found that emotion (arousal and valence) and subjective reliving triggered by odor were associated with depressive symptoms in AD. These findings demonstrate that odor may be a useful cue to trigger more detailed, vivid and positive events in AD.

Keywords: Alzheimer's disease; autobiographical memory; depression; emotion; olfaction; subjective reliving

1. Introduction

Autobiographical memory is an essential part of the human memory system as it allows the construction and maintenance of self-awareness, personal knowledge and self-image [1], and can be defined as the ability to relive past personal events. Autobiographical memory has been found to be impaired in Alzheimer's disease (AD) [2–6]. Autobiographical memory compromise in AD is characterized by an overgenerality, i.e., a reduced ability of AD patients to produce specific memories [4,7–14]. Decline of autobiographical memory in AD is also associated with changes in the strength and the quality of the sense of identity in patients [15]. As a result of autobiographical memory impairment, AD patients demonstrate difficulty in mentally reliving past events with the perceptual, sensory and conceptual details of the original event, replaced by a general feeling of knowing or familiarity [2,16–20].

Studies have tried to alleviate impairment of autobiographical memory in AD by focusing on sensory cues. Some studies have shown that powerful perceptive cues such as music and odor have a beneficial impact on the involuntary retrieval of autobiographical memories in AD, principally by diminishing the time taken to retrieve these memories [2,8,21]. Involuntary autobiographical memories were described by [22] as conscious memories of personal events that come to mind spontaneously.

These authors suggest that involuntary retrieval may promote a direct link between the cue and the memory trace, thus avoiding the complex recovery process involved in voluntary autobiographical remembering [1,8,23,24]. Involuntary retrieval may be triggered by odor and, unlike other modalities, olfactory stimuli are not relayed by the thalamus during cortical processing [25]. Olfactory signals are directly connected with two key structures involved in memory and emotions: the amygdala and the hippocampus [26], which may explain why odor-evoked autobiographical memories are typically emotional and vivid in general populations [27].

Odor has been found to be unique in its ability to enhance the quality of autobiographical memory. Research has suggested that odor exposure has a beneficial effect on the recovery of phenomenological details associated with the evocation of autobiographical memories. Odor-evoked autobiographical memories are characterized by significant mental time travel [28–30], i.e., the feeling of being brought back to the past at the moment of the original event [31]. Odor-evoked autobiographical memories are also more vivid than memories cued by other sensory modalities [32–34]. Interestingly, neuroimaging studies have shown that odor-evoked memories are characterized not only by the activation of brain areas involved in memory recovery and cortical processing of olfactory stimuli, but also by the recruitment of brain regions usually activated during visual imagery (olfactory gyrus and precuneus) and emotions (limbic and tempopolar regions) [32,35], which may explain why involuntary memories are described as more evocative.

Besides being evocative, odor-evoked autobiographical memories trigger significant emotional content [28,36–38]. Herz and Schooler [29] found that odor-evoked autobiographical memories were rated as more emotional than those evoked by verbal or visual cues. Regarding emotional valence, research has shown that odor-evoked autobiographical memories are more “pleasant” than those elicited by other modalities in young healthy adults [32] and older healthy adults [39]. The power of odor in eliciting positive memories could be due to the neuronal processing of olfactory memories. Arshamian et al. [32] reported that odor-evoked autobiographical memories were associated with an increased cortical activation in the temporal gyrus and the temporal pole. The temporal pole is known to be involved in the processing of pleasant memories. Arshamian et al. [32] suggested that increased activity in the temporal lobe underlies the positivity of odor-evoked autobiographical memories.

To our knowledge, two studies have already demonstrated the beneficial effects of odor on autobiographical remembering in AD. In a recent study, El Haj et al. [2] investigated the involuntary nature of autobiographical memory in AD triggered by music and odor. AD patients showed improved specificity, emotional experience, retrieval time and mental time travel when memories were cued by odor compared to an odor-free condition. The authors observed shorter retrieval time for memories cued by odor than for those evoked by no cue. This study was the first to demonstrate the beneficial effect of olfactory cueing in AD and has important clinical implications, as olfactory cues could serve as a useful tool to stimulate autobiographical memory in this pathology. In a related vein, Glachet et al. [21] found similar results for specificity and recovery time. They also showed that compared with memories evoked without odor, odor-evoked autobiographical memories were characterized by a higher subjective reliving in AD. Interestingly, there was no significant effect of odor in terms of specificity and reminiscence in healthy older adults, suggesting that this type of cueing is particularly efficient when autobiographical memory is impaired. While these studies demonstrated positive effects of odor on autobiographical in AD, they did not evaluate the impact of olfactory cueing on arousal and emotional valence of these memories. Therefore, the main aim of the present study was to assess whether odor exposure may enhance the subjective reliving and the emotional properties of autobiographical memories in AD.

In our view, it would be of interest to evaluate whether odor may help patients with AD to retrieve positive autobiographical memories, despite the prevalence of depression in AD. Generally speaking, AD is associated with several behavioral and neuropsychiatric symptoms such as apathy and depression [40,41], and the latter affects at least 50% of AD patients [42]. Critically, research has demonstrated that patients with emotional disorders such as depression tend to retrieve overgeneral

memories with little access to specific details [43,44]. Moreover, Young et al. [45] demonstrated reduced activity in the left amygdala during the retrieval of positive autobiographical memories in patients with depression and considered that hypoactivity in the left amygdala might be a marker of depression. We therefore evaluated the relationship between depression and phenomenological characteristics (e.g., emotional valence) of odor-evoked autobiographical memories in AD.

To summarize, while previous research has demonstrated positive effects of odor on autobiographical in AD [2,21], it did not evaluate the impact of olfactory cueing on arousal and emotional valence of these memories. We therefore evaluated whether odor exposure may enhance the subjective reliving and the emotional properties of autobiographical memories in AD. We also evaluated the relationship between depression and phenomenological characteristics (emotional valence, arousal, subjective reliving and specificity) of odor-evoked autobiographical memories in AD. We expected that odor-evoked autobiographical memories would be more positive and be accompanied by more arousal and subjective reliving than memories evoked without odor in AD. Given the prevalence of depression in AD patients [42] and its critical impact on autobiographical memory [43,44], we also expected a negative correlation between depression and the phenomenological characteristics of autobiographical memories (arousal, emotional valence subjective reliving and specificity) in this group. To this end, we invited AD and control participants to retrieve autobiographical memories in an odor compared to an odor-free condition, and then evaluated them in terms of emotion (arousal and valence), subjective reliving and specificity.

2. Methods

2.1. Participants

The study included 25 participants at the mild stage of AD and 23 healthy elderly adults. The sample size is similar to previous studies [2,21,46] using a close experimental design, and was sufficient to observe significant differences between AD and control participants in both experimental conditions (odor and odor-free). From the original sample of 36 AD participants, six participants were excluded from the study due to olfactory impairment, seven due to the very low scores on the cognitive battery, and one due to inability to follow the instructions provided.

The AD participants were recruited from local retirement homes and were diagnosed with probable AD dementia by a neurologist or a geriatrician, based on the National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria [47]. Control participants were often spouses or relatives of AD patients. All participants were French native speakers and reported no visual or auditory impairment. As shown in Table 1, both groups were matched according to age and education level. AD participants with dementia in which memory disorders were not in the foreground (i.e., mixed dementia or fronto-temporal dementia) were ineligible. For all participants, exclusion criteria were other neuropsychological or psychiatric illness, or a history of alcohol and drug use. Demographic characteristics, neuropsychological and clinical assessments are presented in Table 1. All participants provided written informed consent. They were free to participate in the study and could withdraw whenever they wished.

Table 1. Demographic, neuropsychological and clinical characteristics of Alzheimer’s Disease (AD) and control participants.

		AD (n = 25)	Controls (n = 23)
Women men		22 3	18 5
Age in years		82.04 (7.34) ^{nl} s	80.91 (9.87)
Education in years		10.36 (2.55) ^{nl} s	10.78 (2.63)
Depression	Hospital Anxiety and Depression Scale	3.72 (1.99) ^{nl} s	2.91 (2.55)
General cognitive functioning	Mini-Mental State Examination	19.32 (3.68) **	27.78 (1.41)
Episodic memory	Grober and Buschke	3.04 (2.71) **	8.56 (2.59)

Note: Standard deviations are given between brackets. Performance on Mini-Mental State Examination refers to correct responses/ 30. Performance on Grober and Buschke task refers to correct responses/ 16. Maximum score on depression scale was 21 points. ^{nl}s differences between groups were non-significant. Differences between groups were significant at ** $P < 0.001$.

2.2. Cognitive and Clinical Assessment

In a preliminary session, we evaluated general cognitive efficiency, episodic memory and depression. All scores are shown in Table 1.

General cognitive functioning was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE) [48], with a maximum score of 30 points. The Grober and Buschke task [49] was used to evaluate episodic memory. In this task, participants were asked to learn and retain 16 words, each belonging to a different semantic category. After an immediate recall, there was a 20-second distraction phase during which they had to count backwards from 374. The distraction phase was followed by a free recall of the 16 words for two minutes. Episodic memory performance was evaluated as the number of words /16 properly recalled during the free recall. Finally, we assessed depression with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) [50] to determine whether the potential presence of depressive affects could impact the emotional valence of autobiographical memory. The HAD consists of seven items scored on a four-point Likert scale from 0 (not present) to 3 (considerable). The maximum score was 21 points and the cut-off for definite depression was set at > 10/21 points.

2.3. Experimental Procedure

Participants were tested individually in two sessions: without odor and after odor-exposure, separated one week apart. The order of the two conditions was counterbalanced for all participants. In the odor-exposure condition, participants were presented with a bottle of scented oil. They were asked to move the bottle under their nose, and then to breathe normally through the nose. Since one of the main clinical signs in AD is the loss of olfactory abilities [51–53], we used cinnamon as it was already found not to be lost or declined in AD patients compared to control participants [54]. Directly after odor exposure, participants were asked to retrieve an autobiographical memory with the following instruction: “Please think about an event in your life that has special meaning for you. It should not have lasted more than 24 hours and should be as detailed as possible: Where and when did it happen? What did you do? Who was present? What were your feelings?”. The participants were allowed three minutes to describe their memories. This time limit was adopted to avoid certain biases such as redundancy and distractibility. In the control condition, the autobiographical instruction was the same, but no odor was presented. After the memory recall, participants were invited to score their memories on the subjective experience and emotion scales described in the following sections.

2.4. Evaluation of Subjective Reliving

After autobiographical retrieval, participants were asked to rate their subjective reliving on a scale based on the one used by [55], and adapted in French. The subjective reliving scale was composed of six subcomponents, each comprising two items. After memory retrieval, participants rated mental time travel (“I feel like I travelled back to the time it happened”; “I feel like I’m reliving this moment as it happened”), truthfulness of memory (“I can totally remember it and not only know that it happened”; “I think it happened as I remember”), imagery (“I can see it in my mind”; “I can hear it in my mind”),

emotion (“I feel the emotions now as they were at the time”; “I feel like my mood has changed”), identity (“It is an important memory in my life”; “Since it happened, I have been thinking about the event or talking about it”), and spatio-temporal specificity (“I can remember where it happened”; “I can remember when it happened”). Participants were asked to rate each item on a 4-point Likert scale (1—not at all true; 2—slightly true; 3—moderately true; 4—absolutely true), according to their memories. The maximum score on the subjective reliving scale was 48 points.

2.5. Evaluation of Emotion

The emotional aspects of autobiographical memories were scored by the participants after the memory recall. We used the Self-Assessment Manikin (SAM) [56], allowing for a subjective evaluation of both arousal and emotional valence. Participants were asked to rate these two dimensions of their memories compared to pictorial representations on a nine-point Likert scale. Considering emotional valence, participants were invited to use the extremely happy SAM rating if the memory involved a very positive content, the extremely unhappy SAM rating if the content of the memory was very negative, and to use the intermediate SAM ratings for memories including intermediate positive or negative emotions. For arousal, they were instructed to use the very calm SAM rating if the content of the memory included no arousal, the extremely excited representation if the memory included extreme emotions, and to use intermediate SAM ratings for memories including intermediate levels of arousal. The maximum score for arousal and emotional valence was 9 for each.

2.6. Evaluation of Specificity

Autobiographical specificity was measured by the experimenter from the narrative of the participants. The performance was scored on the TEMPau scale (Test Episodic de Mémoire du Passé) [57], an instrument based on classic autobiographical memory evaluation [58] that is widely used as a reliable measure of autobiographical memory in AD [2,3,8,21,59–62], and adapted in French. For each memory, we attributed zero if there was no memory or only general information about a theme (i.e., I was an adolescent). One point was attributed for an extended event without spatio-temporal context (i.e., I was training every week); two points for an extended event situated in time and space (i.e., I was training every Monday and Thursday at the local stadium); three points for a specific event lasting less than 24 hours, and situated in time and space (i.e., I was first in the race organized by my school); and four points for a specific memory with phenomenological details such as feelings, thoughts, visual imagery and emotion (i.e., I was very happy). The maximum score for each memory was 4 points. Autobiographical memory specificity was also categorized by an independent rater who was not blind to the hypothesis. Using Cohen’s Kappa (k) [63], inter-rater agreement coefficient was high ($k > 0.86$). Disagreements were discussed until a consensus was reached.

2.7. Statistical Analysis

We compared autobiographical characteristics (i.e., subjective reliving, arousal, emotional valence and specificity) between AD and control participants for each condition (i.e., odor exposure condition and odor-free condition). We also compared these characteristics between the odor exposure and odor-free conditions for each population. We used non-parametric tests due to the non-normal distribution of data, as shown by the Kolmogorov–Smirnov test. We first compared the differences between AD and control participants in the odor and in the odor-free condition using the Mann–Whitney U test. We then performed a within group comparison between both condition in AD and in control using the Wilcoxon signed-rank test. Results are reported with effect size: Cohen’s $d = 0.2$ refers to a small effect size, Cohen’s $d = 0.5$ a medium effect size and Cohen’s $d = 0.8$ a large effect size [64]. Effect size was calculated for non-parametric tests according to the recommendations of [65], and [66]. To evaluate whether odor exposure triggered more positive than negative or neutral autobiographical memories, we used a cut-off score on the SAM valence scale (5 points: neutral memories; <5: negative memories; >5: positive memories). According to the cut-off score, we counted the number of

positive, negative and neutral autobiographical memories in the odor and the odor-free conditions for all participants.

To investigate our last hypothesis, we conducted a correlation between depression scores and autobiographical memory characteristics (arousal, emotional valence, subjective experience and specificity). For all analyses, significance level was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Poor Autobiographical Retrieval in AD

Compared with controls, AD participants showed less specificity in the odor-free condition ($Z = -4.98, p < 0.001, \text{Cohen's } d = 2.21$), and after odor exposure ($Z = -3.69, p < 0.001, \text{Cohen's } d = 1.20$), (Figure 1a). AD participants also showed less subjective reliving than controls in the odor-free condition ($Z = -3.39, p < 0.001, \text{Cohen's } d = 1.31$) and in the odor condition ($Z = -2.49, p < 0.05, \text{Cohen's } d = 0.81$), (Figure 1b). As shown in Figure 1c, control participants reported more arousal than AD participants in the odor-free condition ($Z = -2.09, p < 0.05, \text{Cohen's } d = 0.54$). However, no significant difference was observed in the odor condition ($Z = -0.71, p > 0.05, \text{Cohen's } d = 0.28$). Similarly, control participants rated their memories as more positive than AD in the odor-free condition ($Z = -3.14, p < 0.01, \text{Cohen's } d = 1.06$). However, no significant difference was observed in the odor condition ($Z = -1.55, p > 0.05, \text{Cohen's } d = 0.44$), (Figure 1d).

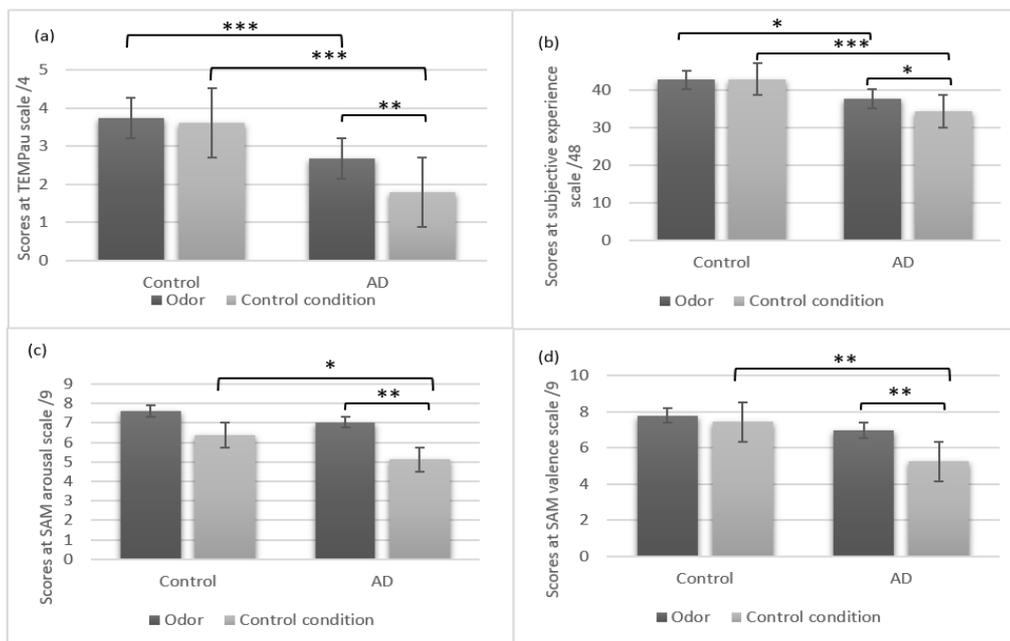


Figure 1. Means and standard errors in AD and control participants for (a) specificity, (b) subjective reliving, (c) arousal and (d) emotional valence in the odor and the odor-free conditions. Differences between group and condition were significant at: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

3.2. Odor Exposure is Associated with High Arousal and Positive Emotional Valence in AD

In AD participants, analysis showed higher arousal after odor exposure than in the odor-free condition ($Z = -3.18, p < 0.01, \text{Cohen's } d = 0.75$). However, no significant differences were observed in control participants ($Z = -1.89, p > 0.05, \text{Cohen's } d = 0.49$). Similarly, AD participants rated their

memories as more positive after exposure to odor than in the odor-free condition ($Z = -2.75, p < 0.01$, *Cohen's d* = 0.65). However, no significant differences were observed in control participants ($Z = -0.74, p > 0.05$, *Cohen's d* = 0.17).

A two-groups (AD and control) by two conditions (odor and odor-free) mixed analysis of variance ANOVA was constructed on arousal and emotional valence scores. Regarding the arousal scores, results showed a significant group effect $F(1,46) = 4.16, p = 0.04$, with control participants eliciting more emotional memories than AD participants. The condition effect was also significant $F(1,46) = 12.09, p < 0.001$, participants producing more emotional memories in the odor than in the odor-free condition. No significant interaction effect between group and condition was found $F(1,46) = 0.61, p > 0.1$. Results also showed a significant group effect for the emotional valence $F(1,46) = 13.45, p < 0.001$, with control participants reported more positive autobiographical memories than AD participants. The condition effect was also significant $F(1,46) = 6.31, p = 0.01$, participants producing more positive autobiographical memories in the odor compared to the odor-free condition. However, no significant interaction effect between group and condition was found for emotional valence $F(1,46) = 2.28, p = 0.1$.

Analysis also demonstrated a higher proportion of positive autobiographical memories ($\chi^2(1) = 3.27, p < 0.05$; *Cramer's V* = 0.36) and a lower proportion of negative autobiographical memories ($\chi^2(1) = 5.14, p < 0.05$; *Cramer's V* = 0.45) in AD after odor-exposure compared to the odor-free condition (Table 2). We found no significant difference in the proportion of positive autobiographical memories ($\chi^2(1) = 0, p > 0.05$; *Cramer's V* = 0), nor in the proportion of negative autobiographical memories ($\chi^2(1) = 0.5, p > 0.05$; *Cramer's V* = 0.14) between the two conditions in control participants.

Table 2. Number and frequencies of positive, negative and neutral autobiographical memories in AD and control participants in the odor and the odor-free conditions.

	AD Group					Control Group				
	Odor-Free		Odor			Odor-Free		Odor		
	N	%	N		%	N	%	N	%	
Emotional valence										
Positive	12	48	19		76	21	91.3	22		95.6
Negative	9	36	2		8	1	4.35	1		4.35
Neutral	4	16	4		16	1	4.35	0		0

3.3. Odor Exposure is Associated with High Autobiographical Specificity and Subjective Reliving in AD

Analysis showed higher specificity in AD participants after odor exposure than in the control condition ($Z = -2.97, p < 0.01$, *Cohen's d* = 0.70). However, no significant differences were observed in control participants ($Z = -0.83, p > 0.05$, *Cohen's d* = 0.17). AD participants also showed an improved subjective experience after odor exposure than after the control condition ($Z = -2.38, p < 0.05$, *Cohen's d* = 0.48). No difference was found for subjective experience between odor and odor-free conditions in the control participants ($Z = -0.05, p > 0.05$, *Cohen's d* = 0.04).

A two group (AD and control) by two conditions (odor and odor-free) mixed analysis of variance ANOVA was conducted for autobiographical specificity and subjective reliving. Regarding the specificity scores, we found a significant group effect $F(1,46) = 59.56, p < 0.001$, with control participants produced more specific autobiographical memories than AD participants. The condition effect was also significant $F(1,46) = 8.15, p < 0.01$, participants reported more specific memories in the odor compared to the odor-free condition. A significant interaction effect between group and condition was found for specificity $F(1,46) = 4.18, p < 0.05$. Regarding the subjective reliving, analysis demonstrated a significant group effect $F(1,46) = 22.21, p < 0.001$, with control participants evoked more vivid memories than AD participants. We found no condition effect for subjective reliving $F(1,46) = 1.2, p > 0.05$, and no significant interaction was found between group and condition $F(1,46) = 1.55, p > 0.05$.

3.4. Relationship between Depression and Autobiographical Memory Characteristics after odor Exposure in AD

Depression scores in AD patients were negatively correlated with emotional valence after odor exposure ($r = -0.44, p < 0.05$) but not in the odor-free condition ($r = 0.11, p > 0.05$). The negative correlation meant that the higher the depression score was, the more autobiographical memories were described as negative. In AD participants, depression scores were negatively correlated with subjective reliving ($r = -0.48, p < 0.05$) and arousal ($r = -0.44, p < 0.05$) after exposure to odor, but not in the odor-free condition, with respectively $r = 0.16, p > 0.05$ and $r = -0.28, p > 0.05$. We found no significant correlation between depression score and specificity in AD participants, either in the odor ($r = 0.03, p > 0.05$) or in the odor-free condition ($r = 0.07, p > 0.05$).

4. Discussion

The main aim of this study was to investigate the emotional qualities and the subjective reliving associated with odor-evoked autobiographical memories in AD. We also investigated the relationship between depression and the characteristics of autobiographical retrieval (emotion, subjective reliving, and specificity) in AD. To this end, AD and control participants were invited to retrieve autobiographical memories after odor exposure or in an odor-free condition. We found higher arousal, subjective reliving and specificity as well as more positive evocations for odor-evoked autobiographical memories than for memories evoked without odor. These differences were observed in AD participants but not in controls, suggesting that odor exposure is a particularly useful tool to improve the quality of autobiographical retrieval in AD. Interestingly, odor exposure improved the number of positive memories and decreased the number of negative memories compared to the control condition in AD participants but not in controls. Finally, we observed a negative correlation between depression scores and several characteristics of odor-evoked autobiographical memories (emotional valence, arousal and subjective reliving) in AD patients, thus demonstrating an association between depression and the phenomenological qualities of odor-evoked autobiographical memories in AD.

Several studies suggest that odor could serve as a powerful cue to relive past events by increasing the quality of autobiographical memory. For instance, odor exposure was found to improve the amount of phenomenological details as well as the emotional experience associated with memories in healthy adults [28,29,32,33,38,39]. The present study replicates previous findings in AD by demonstrating a beneficial effect of odor on specificity and subjective reliving [2,21].

Our study is the first to demonstrate the effects of odor on both arousal and emotional valence. To our knowledge, no published study has compared the impact of odor exposure on these two emotional components in AD. Previous studies have focused on the “pleasantness” of odor-evoked autobiographical memories in healthy populations [29,32,39,67]. However, they did not investigate the proportion of positive and negative autobiographical memories indexed by an odor. To investigate the impact of olfactory stimulation on the proportion of positive and negative autobiographical memories, we applied a cut-off score on the emotional valence scale. Interestingly, the number of positive memories was higher and the number of negative memories was lower after odor exposure in AD participants but not in controls. These results have an important clinical implication because this type of memory may help AD patients to focus on the most positive events in life. Odor-evoked autobiographical memories might therefore help them to maintain a positive self-image.

Another important finding of our study was that odor-evoked autobiographical memories were associated with more arousal in AD, compared to memories evoked without odor. Several studies have attributed the effect of odor on autobiographical memory retrieval to the link between arousal and information associated with the affective reaction [67–69]. Therefore, it is likely that the increased arousal triggered by odor-evoked autobiographical memories helps AD patients to retrieve more phenomenological details compared to an odor-free condition.

Another characteristic of odor-evoked autobiographical memories is their subjective reliving, as they typically trigger significant mental time travel [28–30] and are described as particularly vivid [32–34]. However, subjective experience is a multidimensional construct involving several

components that are selectively impacted by odor exposure. For instance, [39] showed that olfactory stimulation was associated with a stronger feeling of being brought back to the past, but it did not trigger more vivid memories. In our study, subjective reliving was measured on a scale including six aspects of subjective experience: mental time travel, truthfulness of memory, imagery, emotion, self-reference and spatio-temporal context. We therefore conclude that odor exposure had a beneficial effect on the subjective reliving of autobiographical memories in AD.

From a neuro-anatomical point of view, the beneficial effects of odor on the emotional and phenomenological properties of autobiographical memories may be due to the proximity between the olfactory cortex and the amygdalo-hippocampal complex, which is known to be involved in the consolidation of the memory trace [70]. The amygdala plays an important role in the formation of emotional memories and modulates autobiographical memory [71]. Thus, given the proximity between the olfactory cortex and the limbic structures [28], odor is a preferential candidate for stimulating the modular function of the amygdala. This anatomical proximity may provide a more direct access to the spatiotemporal and phenomenological details of memories compared to other modalities.

In our study, autobiographical specificity was higher in AD participants after odor exposure than in an odor-free condition. In other words, odor-evoked autobiographical memories are more anchored in a spatiotemporal context than memories retrieved without odor. As suggested by [2], this result can be interpreted within the framework of the encoding specificity of memory hypothesis [72], which considers that “sensory elements of the encoding context are processed along with the target information as part of the memory trace”. Therefore, the presentation of an odor may serve as a useful cue to retrieve the target information. However, as suggested by context-dependent studies [73], this interpretation is valid only if the same odor is presented at encoding and retrieval. We asked our participants to retrieve any memory that came to mind, not necessarily those connected to the olfactory stimulus, so it is difficult to know whether the olfactory stimulus was present at encoding. Another possible explanation was provided by [1], i.e., the presentation of a powerful sensory cue (odor) at retrieval triggers an associative process during autobiographical retrieval. The memory trace might be activated via an automatic process characterized by a fast interaction between the olfactory cue and the memory [1]. Thus, our results suggest that the presentation of an odor could encompass generative and complex remembering by promoting the automatic recovery of autobiographical memories in AD, resulting in more detailed personal events.

We further investigated the links between the characteristics of odor-evoked autobiographical memory (arousal, valence, subjective experience, and specificity) and depression scores in AD. We found negative correlations between arousal, subjective reliving and emotional valence of odor-evoked autobiographical memories and depression, suggesting that the higher the depression score was, the more autobiographical memories were associated with poor reliving and were rated negatively by AD participants. These findings suggest that depression may be associated with the emotional and phenomenological characteristics of odor-evoked memories in AD. In general, depression is one of the main psychiatric symptoms in AD, and it seems to be intimately linked with the behavioral and cognitive characteristics of the disease [40–42]. In our study, depression scores in AD were relatively low and no significant difference was observed between AD and control participants. This may explain why odor exposure triggered a higher number of positive memories in AD patients despite the presence of depressive symptoms. Furthermore, even though we found no significant differences between depression scores in AD and control participants, depression seems to have a greater association with odor-evoked autobiographical memories in AD. This may be due to the different cognitive and emotional mechanisms involved in the recovery of odor-evoked autobiographical memories in AD patients and healthy older adults.

Interestingly, odor exposure did not improve autobiographical memory in controls, unlike in AD participants. However, we found no significant interaction between group and condition for the arousal, the emotional valence and the subjective reliving, preventing us to conclude to a differential impact of olfactory stimulation in AD and control participants. The only significant interaction between

group and condition was observed for specificity, which means that odor stimulation is more efficient to trigger specific autobiographical memories in AD patients than in control participants. The absence of beneficial effect in control participants might be due to a ceiling effect as controls did not experience any difficulty in retrieving specific autobiographical memories, even in the absence of olfactory stimulation. Another explanation is that the scales used to assess autobiographical characteristics were not sensitive enough to detect any difference in controls across the experimental conditions. This would be particularly true for the specificity scale which is sensitive to ceiling effects. In a future study, it would be interesting to replicate these results with more sensitive tools.

One limitation of our study is that subjective experience and emotional experience were measured using self-report. Future research should compare the characteristics of autobiographical memory using self-report and a more objective method such as voice-recording and physiological responses such as galvanic responses of heart rate variation. It would thus be possible to distinguish between felt (subjective) and lived (objective) emotions or subjective experience. Moreover, although cinnamon was used for the reasons described above [54], olfactory function was not tested in any of the participants. Another potential limitation is that only one smell was used. If several were to be tested, the participants' choice might be meaningful to them and trigger more detailed autobiographical memories. Finally, our sample is mainly composed of females, several research demonstrated that women generally outperformed men in olfactory abilities (see [74] for review). Future studies should control for sex differences in olfactory abilities.

5. Conclusions

Regardless of these limitations, this study is the first to demonstrate the positive effects of olfactory stimulation on the emotional properties of autobiographical memory, since AD patients reported more positive memories when they were cued by an odor. Future studies should replicate these findings investigating whether the positive odor-evoked autobiographical memories in AD should help patients to maintain a positive self-image in the disease. More importantly, future epidemiological research is needed to understand the complex mechanisms between olfaction, memory and emotion in AD.

Author Contributions: Conceptualization, O.G. and M.E.H.; Data curation, O.G.; Investigation, O.G.; Methodology, O.G. and M.E.H.; Project administration, M.E.H.; Supervision, M.E.H.; Validation, M.E.H.; Writing—original draft, O.G.

Funding: This study was supported by the EU Interreg 2 Seas Program 2014–2020 (co-funded by the European Regional Development Fund).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Conway, M.A. Memory and the self. *J. Mem. Lang.* **2005**, *53*, 594–628. [[CrossRef](#)]
2. El Haj, M.; Gandolphe, M.C.; Gallouj, K.; Kapogiannis, D.; Antoine, P. From nose to memory: The involuntary nature of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Chem. Senses* **2017**, *43*, 27–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. El Haj, M.; Postal, V.; Allain, P. Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Educ. Gerontol.* **2012**, *38*, 30–41. [[CrossRef](#)]
4. El Haj, M.; Postal, V.; Le Gall, D.; Allain, P. Directed forgetting of autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Memory* **2011**, *19*, 993–1003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. El, M.H.; Roche, J.; Gallouj, K.; Gandolphe, M.C. Autobiographical memory compromise in Alzheimer's disease: A cognitive and clinical overview. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* **2017**, *15*, 443–451.
6. Fromholt, P.; Larsen, S.F. Autobiographical memory in normal aging and primary degenerative dementia (dementia of Alzheimer type). *J. Gerontol.* **1991**, *46*, P85–P91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. El Haj, M.; Antoine, P.; Nandrino, J.L.; Kapogiannis, D. Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing Res. Rev.* **2015**, *23*, 183–192. [[CrossRef](#)]

8. El Haj, M.; Fasotti, L.; Allain, P. The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Conscious. Cogn.* **2012**, *21*, 238–246. [[CrossRef](#)]
9. Graham, K.S.; Hodges, J.R. Differentiating the roles of the hippocampus complex and the neocortex in long-term memory storage: Evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **1997**, *11*, 77. [[CrossRef](#)]
10. Irish, M.; Lawlor, B.A.; O'Mara, S.M.; Coen, R.F. Impaired capacity for auto-noetic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex* **2011**, *47*, 236–249. [[CrossRef](#)]
11. Ivanoiu, A.; Cooper, J.M.; Shanks, M.F.; Venneri, A. Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia* **2006**, *44*, 1936–1955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Kirk, M.; Berntsen, D. A short cut to the past: Cueing via concrete objects improves autobiographical memory retrieval in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychologia* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Leyhe, T.; Müller, S.; Milian, M.; Eschweiler, G.W.; Saur, R. Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **2009**, *47*, 2464–2469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Seidl, U.; Lueken, U.; Thomann, P.A.; Geider, J.; Schröder, J. Autobiographical memory deficits in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2011**, *27*, 567–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Rose Addis, D.; Tippett, L. Memory of myself: Autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory* **2004**, *12*, 56–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. El Haj, M.; Kapogiannis, D.; Antoine, P. Phenomenological reliving and visual imagery during autobiographical recall in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2016**, *52*, 421–431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. El Haj, M.; Moroni, C.; Samson, S.; Fasotti, L.; Allain, P. Prospective and retrospective time perception are related to mental time travel: Evidence from Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* **2013**, *83*, 45–51. [[CrossRef](#)]
18. Hudon, C.; Belleville, S.; Gauthier, S. The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* **2009**, *70*, 171–179. [[CrossRef](#)]
19. Piolino, P.; Desgranges, B.; Belliard, S.; Matuszewski, V.; Lalevée, C.; De La Sayette, V.; Eustache, F. Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* **2003**, *126*, 2203–2219. [[CrossRef](#)]
20. Rauchs, G.; Piolino, P.; Mézenge, F.; Landeau, B.; Lalevée, C.; Pélerin, A.; Viader, F.; De La Sayette, V.; Eustache, F.; Desgranges, B. Auto-noetic consciousness in Alzheimer's disease: Neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiol. Aging* **2007**, *28*, 1410–1420. [[CrossRef](#)]
21. Glachet, O.; Gandolphe, M.C.; Gallouj, K.; Antoine, P.; El, M.H. Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* **2018**, *16*, 311–320.
22. Johannessen, K.B.; Berntsen, D. Current concerns in involuntary and voluntary autobiographical memories. *Conscious. Cogn.* **2010**, *19*, 847–860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Berntsen, D.; Staugaard, S.R.; Sørensen, L.M.T. Why am I remembering this now? Predicting the occurrence of involuntary (spontaneous) episodic memories. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2013**, *142*, 426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Foster, N.A.; Valentine, E.R. The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. *Exp. Aging Res.* **2001**, *27*, 215–228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gottfried, J.A. Central mechanisms of odour object perception. *Nat. Rev. Neurosci.* **2010**, *11*, 628. [[CrossRef](#)]
26. Herz, R.S. The role of odor-evoked memory in psychological and physiological health. *Brain Sci.* **2016**, *6*, 22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Larsson, M.; Willander, J. Autobiographical odor memory. *Ann. New York Acad. Sci.* **2009**, *1170*, 318–323. [[CrossRef](#)]
28. Herz, R.S.; Eliassen, J.; Beland, S.; Souza, T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* **2004**, *42*, 371–378. [[CrossRef](#)]
29. Herz, R.S.; Schooler, J.W. A Naturalistic Study of Autobiographical Memories Evoked by Olfactory and Visual Cues: Testing the Proustian Hypothesis. *Am. J. Psychol.* **2002**, 21–32. [[CrossRef](#)]
30. Willander, J.; Larsson, M. Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychon. Bull. Rev.* **2006**, *13*, 240–244. [[CrossRef](#)]
31. Tulving, E. Episodic memory: From mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* **2002**, *53*, 1–25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Arshamian, A.; Iannilli, E.; Gerber, J.C.; Willander, J.; Persson, J.; Seo, H.-S.; Hummel, T.; Larsson, M. The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia* **2013**, *51*, 123–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Chu, S.; Downes, J.J. Proust nose best: Odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cogn.* **2002**, *30*, 511–518. [[CrossRef](#)]
34. De Bruijn, M.J.; Bender, M. Olfactory cues are more effective than visual cues in experimentally triggering autobiographical memories. *Memory* **2018**, *26*, 547–558. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Svoboda, E.; McKinnon, M.C.; Levine, B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia* **2006**, *44*, 2189–2208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Herz, R.S. Are odors the best cues to memory? A cross-modal comparison of associative memory stimuli. *Ann. New York Acad. Sci.* **1998**, *855*, 670–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Herz, R.S.; Cupchik, G.C. An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chem. Senses* **1992**, *17*, 519–528. [[CrossRef](#)]
38. Larsson, M.; Willander, J.; Karlsson, K.; Arshamian, A. Olfactory LOVER: Behavioral and neural correlates of autobiographical odor memory. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 312. [[CrossRef](#)]
39. Willander, J.; Larsson, M. Olfaction and emotion: The case of autobiographical memory. *Mem. Cogn.* **2007**, *35*, 1659–1663. [[CrossRef](#)]
40. Frisoni, G.; Rozzini, L.; Gozzetti, A.; Binetti, G.; Zanetti, O.; Bianchetti, A.; Trabucchi, M.; Cummings, J. Behavioral syndromes in Alzheimer’s disease: Description and correlates. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **1999**, *10*, 130–138. [[CrossRef](#)]
41. Steele, C.; Rovner, B.; Chase, G.A.; Folstein, M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer’s disease. *Am. J. Psychiatry* **1990**, *147*, 1049. [[PubMed](#)]
42. Tschanz, J.T.; Corcoran, C.D.; Schwartz, S.; Treiber, K.; Green, R.C.; Norton, M.C.; Mielke, M.M.; Piercy, K.; Steinberg, M.; Rabins, P.V. Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: The Cache County Dementia Progression study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2011**, *19*, 532–542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Schaefer, A.; Philippot, P. Selective effects of emotion on the phenomenal characteristics of autobiographical memories. *Memory* **2005**, *13*, 148–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Williams, J.M.G. *10 Depression and the specificity of autobiographical memory. Remembering Our Past: Studies in Autobiographical Memory*; Cambridge University Press: New York, NY, USA, 1999.
45. Young, K.D.; Drevets, W.C.; Bodurka, J.; Preskorn, S.S. Amygdala activity during autobiographical memory recall as a biomarker for residual symptoms in patients remitted from depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2016**, *248*, 159–161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Glachet, O.; Moustafa, A.A.; Gallouj, K.; El Haj, M. Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer’s disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2019**, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. McKhann, G.M.; Knopman, D.S.; Chertkow, H.; Hyman, B.T.; Jack, C.R.; Kawas, C.H.; Klunk, W.E.; Koroshetz, W.J.; Manly, J.J.; Mayeux, R.; et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement.* **2011**, *7*, 263–269. [[CrossRef](#)]
48. Cockrell, J.R.; Folstein, M.F. *Mini-Mental State Examination. Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex, UK, 2002.
49. Grober, E.; Buschke, H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.* **1987**, *3*, 13–36. [[CrossRef](#)]
50. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **1983**, *67*, 361–370. [[CrossRef](#)]
51. Doty, R.L.; Reyes, P.F.; Gregor, T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer’s disease. *Brain Res. Bull.* **1987**, *18*, 597–600. [[CrossRef](#)]
52. Meshulam, R.I.; Moberg, P.J.; Mahr, R.N.; Doty, R.L. Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Arch. Neurology* **1998**, *55*, 84–90. [[CrossRef](#)]
53. Morgan, C.D.; Nordin, S.; Murphy, C. Odor identification as an early marker for Alzheimer’s disease: Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J. Clin. Exper. Neuropsychol.* **1995**, *17*, 793–803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

54. Tabert, M.H.; Liu, X.; Doty, R.L.; Serby, M.; Zamora, D.; Pelton, G.H.; Marder, K.; Albers, M.W.; Stern, Y.; Devanand, D.P. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurology* **2005**, *58*, 155–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Rubin, D.C.; Schrauf, R.W.; Greenberg, D.L. Belief and recollection of autobiographical memories. *Mem. Cogn.* **2003**, *31*, 887–901. [[CrossRef](#)]
56. Lang, P.J. Self-assessment manikin. In *Encyclopedia of personality and individual differences*; The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida: Gainesville, FL, USA, 1980.
57. Piolino, P.; Desgranges, B.; Benali, K.; Eustache, F. Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory* **2002**, *10*, 239–257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Kopelman, M.D.; Wilson, B.A.; Baddeley, A.D. The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Clin. Exp. Neuropsychol.* **1989**, *11*, 724–744. [[CrossRef](#)]
59. D'Argembeau, A.; Comblain, C.; Van der Linden, M. Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Appl. Cogn. Psychol.* **2003**, *17*, 281–294. [[CrossRef](#)]
60. El Haj, M.; Antoine, P. Describe yourself to improve your autobiographical memory: A study in Alzheimer's disease. *Cortex* **2017**, *88*, 165–172. [[CrossRef](#)]
61. El Haj, M.; Antoine, P.; Kapogiannis, D. Similarity between remembering the past and imagining the future in Alzheimer's disease: Implication of episodic memory. *Neuropsychologia* **2015**, *66*, 119–125. [[CrossRef](#)]
62. El Haj, M.; Clément, S.; Fasotti, L.; Allain, P. Effects of music on autobiographical verbal narration in Alzheimer's disease. *J. Neuroling.* **2013**, *26*, 691–700. [[CrossRef](#)]
63. Brennan, R.L.; Prediger, D.J. Coefficient kappa: Some uses, misuses, and alternatives. *Educ. Psychol. Meas.* **1981**, *41*, 687–699. [[CrossRef](#)]
64. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; Hillsdale, N.J., Ed.; Taylor & Francis: Oxfordshire, UK, 1988.
65. Rosenthal, R.; DiMatteo, M.R. Meta-analysis: Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu. Rev. Psychol.* **2001**, *52*, 59–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Ellis, P.D. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*; Cambridge University Press: New York, NY, USA, 2010.
67. Chu, S.; Downes, J.J. Odour-evoked autobiographical memories: Psychological investigations of Proustian phenomena. *Chem. Senses* **2000**, *25*, 111–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Cahill, L.; McGaugh, J.L. Modulation of memory storage. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1996**, *6*, 237–242. [[CrossRef](#)]
69. Guy, S.C.; Cahill, L. The role of overt rehearsal in enhanced conscious memory for emotional events. *Conscious. Cogn.* **1999**, *8*, 114–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Markowitsch, H.J.; Staniloiu, A. Amygdala in action: Relaying biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia* **2011**, *49*, 718–733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Cahill, L.; Babinsky, R.; Markowitsch, H.J.; McGaugh, J.L. The amygdala and emotional memory. *Nature* **1995**, *377*, 295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Tulving, E.; Thomson, D.M. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol. Rev.* **1973**, *80*, 352. [[CrossRef](#)]
73. Schab, F.R. Odors and the remembrance of things past. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **1990**, *16*, 648. [[CrossRef](#)]
74. Sorokowski, P.; Karwowski, M.; Misiak, M.; Marczak, M.K.; Dziekan, M.; Hummel, T.; Sorokowska, A. Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. *Front. Psychol.* **2019**, *10*, 242. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Synopsis étude 3: Smell your memories: positive effect of odor exposure on recent on remote autobiographical memories in Alzheimer's disease

Après avoir montré les bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel d'éléments contextuels, et le temps de récupération du souvenir (étude 1), ainsi que sur les caractéristiques subjectives et émotionnelles des souvenirs autobiographiques (étude 2), cette troisième étude a pour objectif d'évaluer l'effet des odeurs sur la récupération de souvenirs récents et anciens dans la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une amnésie antérograde et rétrograde. Dans le domaine de la mémoire autobiographique, cela se traduit respectivement par une incapacité à former de nouveaux souvenirs personnels et par une incapacité à se remémorer nos expériences passées. En ce qui concerne l'amnésie rétrograde, plusieurs études apportent des éléments en faveur de l'existence d'un gradient temporel, caractérisé par une meilleure préservation des souvenirs anciens en comparaison aux souvenirs récents (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011). Néanmoins, comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, le gradient temporel serait observé pour les représentations sémantiques, mais les souvenirs épisodiques seraient altérés de manière équivalente, quelle que soit la période de vie explorée (Piolino et al., 1999). Dans cette troisième étude, nous avons évalué l'effet de la stimulation olfactive sur la spécificité du rappel autobiographique dans une perspective de vie entière. De manière générale, cette troisième étude permettra de répondre à la question suivante : les bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel d'éléments autobiographiques contextuels dans la maladie d'Alzheimer sont-ils observés pour les souvenirs récents et anciens ?

Pour cela, nous avons demandé à 28 individus âgés sains et 26 participants Alzheimer de rappeler des souvenirs autobiographiques liés à l'enfance, à l'âge adulte et concernant les cinq dernières années de vie, dans une condition odeur, et sans odeur. Afin de mesurer l'impact de la stimulation olfactive sur ces trois périodes de vie, nous avons évalué la spécificité autobiographique, ainsi que le nombre de souvenirs autobiographiques (0 ; 1 ; 2) en condition odorante et non-odorante. Chez les participants Alzheimer, les résultats montrent une augmentation de la spécificité et du nombre de souvenirs autobiographiques suite à un amorçage olfactif pour les trois périodes de vie explorées. Ainsi la stimulation olfactive pourrait permettre d'améliorer la qualité du rappel lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques récents et anciens dans la maladie d'Alzheimer.

2.3 Etude 3

Smell your memories: positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease

Publié Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology

Ophélie GLACHET¹, Ahmed A. MOUSTAFA^{2,3}, Karim GALLOUJ⁴,

Mohamad EL HAJ^{4,5,6}

¹ Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

² School of Social Sciences and Psychology & Marcs Institute for Brain and Behaviour, Western Sydney University, Sydney, Australia

³ Department of Social Sciences, College of Arts and Sciences, Qatar University, Doha, Qatar

⁴ Unité de Gériatrie, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France

⁵ Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), Université de Nantes, Nantes, France

⁶ Institut Universitaire de France, Paris, France

Glachet, O., Moustafa, A. A., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 41(6), 555-564.



Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease

Ophélie Glachet, Ahmed. A. Moustafa, Karim Gallouj and Mohamad El Haj

^aCNRS, CHU Lille, UMR 9193–SCALab–Sciences Cognitives et Sciences Affectives, University Lille, Lille, France; ^bSchool of Social Sciences and Psychology & Marcs Institute for Brain and Behaviour, Western Sydney University, Sydney, Australia; ^cDepartment of Social Sciences, College of Arts and Sciences, Qatar University, Doha, Qatar; ^dUnité de Gériatrie, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France; ^eLaboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), Université de Nantes, Nantes, France; ^fInstitut Universitaire de France, Paris, France

ABSTRACT

Introduction: There is a burgeoning interest in the effects of odor exposure on autobiographical memory in Alzheimer's disease (AD). We pursued this line of research by assessing the effect of odor exposure on the retrieval of recent and remote memories in AD.

Method: Twenty-six patients with mild AD and 28 controls were tested in two conditions: with and without odor exposure. In each condition, participants were invited to retrieve two childhood memories, two adulthood memories, and two recent memories.

Results: Analysis showed that AD patients produced a higher number of and more specific childhood memories, adulthood memories, and recent memories after odor exposure than without odor.

Discussion: These findings demonstrate how odor exposure may alleviate anterograde and retrograde amnesia, at least when considering the ability of patients with mild AD to retrieve few recent or remote memories.

ARTICLE HISTORY

Received 11 January 2019
Accepted 18 February 2019

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
autobiographical memory;
odor; olfactory stimulation;
retrograde amnesia

Autobiographical memory, or memory for personal experiences, has been found to be compromised in Alzheimer's disease (AD), leading to a diminished sense of the self and identity (Addis & Tippett, 2004; El Haj & Antoine, 2017; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Fargeau et al., 2010; Klein & Gangi, 2010). One main characteristic of autobiographical memory decline in AD is overgenerality—that is, low production of specific memories that occurred at a specific time and place (Barnabe, Whitehead, Pilon, Arsenaault-Lapierre, & Chertkow, 2012; El Haj & Antoine, 2018; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Hou, Miller, & Kramer, 2005; Martinelli, Anssens, Sperduti, & Piolino, 2013; Muller et al., 2013). The difficulty to retrieve specific autobiographical memories in AD has been associated with a weak subjective experience of memories—that is, with a diminished ability to travel back mentally in subjective time (El Haj et al., 2015). Another core characteristic of autobiographical decline in AD is anterograde amnesia (i.e., the inability to form new memories). Supporting this assumption, a body of empirical research has shown better retrieval for remote memories than for recent

memories in AD (Greene, Hodges, & Baddeley, 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2018; Irish, Lawlor, O'Mara, & Coen, 2011; Leyhe, Muller, Milian, Eschweiler, & Saur, 2009; Meeter, Eijssackers, & Mulder, 2006; Piolino et al., 2003). Considering the difficulty of AD patients to retrieve recent memories, we investigated whether this difficulty would be alleviated using olfactory stimulation.

Generally speaking, there is a body of research on the effects of odor exposure on autobiographical memory in nonamnesic populations. In a seminal study, Rubin, Groth, and Goldsmith (1984) invited participants to retrieve memories after odor exposure; results showed that odors cued memories that had never been thought of or talked about previously. Further, Herz and Schooler (2002) reported that odor-evoked autobiographical memories were more emotional and evocative than those evoked by visual or verbal cues. Supporting this suggestion, research has suggested that odor-evoked autobiographical memories trigger strong feelings of being brought back in time to the occurrence of the events (Herz, 2004; Herz & Schooler, 2002). In a similar vein, Larsson and Willander (2009)

CONTACT Mohamad El Haj  el.haj@hotmail.fr  Faculté de Psychologie, LPPL–Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire, Université de Nantes, Chemin de la Censive du Tertre, BP 81227, 44312, Cedex 3 Nantes, France

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

suggested that emotion is a central aspect of odor-evoked autobiographical memories. One study also reported that odor-evoked autobiographical memories triggered mental time travel better than memories evoked by verbal or visual cues in healthy elderly subjects (Willander & Larsson, 2006). Interestingly, odor exposure has been found to trigger specific autobiographical memories. This issue was investigated by Chu and Downes (2002) who found that odor-evoked autobiographical memories are more unique and detailed than memories evoked by other sensory modalities.

The positive effect of odor exposure on autobiographical memory, as reported in the above-mentioned studies, was also reported in several studies on AD. Odor-evoked autobiographical memory in AD was assessed by El Haj, Gandolphe, Gallouj, Kapogiannis, and Antoine (2017) who invited patients with mild AD to retrieve autobiographical memories after odor exposure, after music exposure, and in an odor-and-music-free condition. Results demonstrated better specificity, emotional experience, mental time travel, and retrieval time in AD patients after odor and music exposure than in the control condition. Similar beneficial effects of odor and music exposure were observed in AD patients for specificity, emotional experience, and mental time travel, except for retrieval time, which was more improved after odor exposure than after music exposure. Analyses also demonstrated executive involvement in memories evoked in the control condition but not in those evoked after music or odor exposure. El Haj et al. (2017) suggested that odor-evoked autobiographical memories in AD are retrieved in an involuntary fashion; in other words, odor exposure might facilitate spontaneous retrieval of memories by reducing the deliberate effort (i.e., the executive demand) that is usually required to retrieve autobiographical memory. Positive effects of odor exposure on autobiographical memory in AD were also reported by Glachet, Gandolphe, Gallouj, Antoine, and El Haj (2018) who invited patients with mild AD to retrieve autobiographical memories when exposed to odor and, in a control condition, without odor. Compared to memories evoked without odors, odor-evoked autobiographical memories were more specific and were accompanied by more subjective experience in the patients. The latter experience was evaluated with a scale assessing mental time travel, visual and auditory imagery, emotion, and relationship between the retrieved memories and the self.

Inspired by the research reporting benefits of odor exposure on autobiographical memory in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018), the present study tested these benefits for anterograde amnesia in the disease. Because

the difficulty to retrieve recent memories (i.e., anterograde amnesia) has been considered as a factor contributing to the diminished sense of self in AD (El Haj, Roche, Gallouj, & Gandolphe, 2017), any potential effect of odor exposure on anterograde amnesia would yield significant clinical benefits for patients. Anterograde amnesia, and memory decline in general, in AD can be associated with neurodegeneration in the medial temporal lobe and, more specifically, in the hippocampus. The relationship between anterograde memory and dysfunctions of the medial temporal lobe has been known since the description of the famous H.M. case (Scoville & Milner, 1957), thus establishing a key role for the medial temporal lobe in consolidation (Squire & Zola-Morgan, 1991).

Taken together, one core characteristic of autobiographical memory decline in AD is difficulties to retrieve recent memories (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011; Leyhe et al., 2009; Meeter et al., 2006; Piolino et al., 2003). Inspired by research reporting the benefits of odor exposure on autobiographical memory in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018), we investigated whether this exposure would ameliorate difficulties to retrieve recent memories in AD patients. To this aim, we invited patients with mild AD and healthy controls to retrieve childhood, adulthood, and recent memories without odor and after odor exposure. We expected that odor exposure would improve the number and specificity of memories, including recent ones, in AD patients.

Method

Participants

The study included 26 patients at the mild stage of AD and 28 healthy controls. AD patients were recruited from local retirement homes and were diagnosed with probable AD dementia by an experienced neurologist or geriatrician based on the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association clinical criteria (McKhann et al., 2011). The controls were independent, living in their own homes, and recruited from the local community. As shown in Table 1, controls and AD patients were matched according to age, sex, and educational level. Exclusion criteria for all participants were as follows: significant psychiatric or neurological illness (other than AD for the patients), history of alcohol or drug use, or major visual or auditory acuity limitations that would prevent patients completing the study tasks. Since our study dealt with olfactory stimuli, we excluded six participants with nasal congestion, upper respiratory infection, or allergic rhinitis symptoms (original sample = 32 AD patients). All participants provided written informed

Table 1. Demographic and cognitive characteristics of Alzheimer's disease and control participants.

	Alzheimer (<i>n</i> = 26)	Controls (<i>n</i> = 28)
Women/men	18/8 ^{ns}	20/8
Age in years	72.69 (6.63) ^{ns}	70.82 (7.81)
Education in years	8.85 (3.05) ^{ns}	9.36 (2.33)
<i>General cognitive functioning</i>		
Mini-Mental State Examination	22.50 (1.70) ^{***}	28.10 (1.49)
<i>Episodic memory</i>		
Grober and Buschke	5.69 (1.87) ^{***}	8.61 (1.64)
<i>Working memory</i>		
Forward span	4.86 (1.18) ^{**}	6.29 (1.68)
Backward span	3.58 (1.13) ^{***}	4.96 (1.42)
<i>Depression</i>		
Hospital Anxiety and Depression Scale	8.69 (1.12) ^{***}	7.07 (2.02)

Note. Standard deviations in parentheses. Performance on Mini-Mental State Examination refers to correct responses/30. Performance on Grober and Buschke task refers to correct responses/16. Performance on forward and backward spans refers to number of correctly repeated digits. Maximum score on depression scale was 21 points.

^{ns}Nonsignificant. ^{**}*p* < .001. ^{***}*p* < .001.

AQ11
AQ12

consent, freely consented to participate, and could withdraw whenever they wish. The study was approved by the research ethics committee of the University of Lille.

Cognitive and clinical assessments

We administered tests of general cognitive functioning, episodic memory, working memory and depression. All scores are summarized in Table 1. We assessed general cognitive functioning with the Mini-Mental State Exam (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), and the maximum (theoretical) score was 30 points. We assessed episodic memory with the task of Grober and Buschke (1987) on which we invited participants to retain 16 words. After immediate cued recall, there was a 20-s distraction phase during which participants were invited to count numbers aloud. This phase was followed by 2 min of free recall, and the score from this phase (out of a maximum of 16) was retained as the episodic score. As for working memory, we used the span tasks (Wechsler, 1981), in which participants were invited to repeat a string of single digits in the same order (i.e., forward span) or in the inverse order (i.e., backward span). We assessed depression with the self-report Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983) consisting of seven items scored on a 4-point Likert scale from 0 (not present) to 3 (considerable). The maximum score was 21 points, and the cutoff for definite depression was set at >10/21 points.

Experimental procedure

Participants were tested individually in two sessions (within-subject design): after odor exposure and in a control condition. The order of sessions was counter-balanced, and there was approximately a 5- to 7-day

interval between the two sessions. In the two sessions, participants were asked to recount, in detail, two events in their childhood, two events in their adulthood, and two recent events; the order of time periods was counter-balanced. Participants were informed that the childhood period was the period when they were 0–15 years, the adulthood period was the period when they were 16–30 years, and the recent period was the last five years. This temporal distribution replicated those proposed by tests of autobiographical memory such as the Episodic Autobiographical Memory Interview (Irish, Lawlor, O'Mara, & Coen, 2008), the Test Episodique de Mémoire du Passé (Piolino et al., 2006, 2007), and the Autobiographical Memory Interview (Kopelman, 1994). If participants could not spontaneously bring an event to mind, two cues were provided (i.e., family and trip, cues proposed by the Test Episodique de Mémoire du Passé). The participants were given 2 min to describe each memory, and were informed of this time limit so that they could structure their memories accordingly, in order to avoid bias from redundancy or distractibility.

In the odor exposure condition, one odor (i.e., coffee) was used for all time periods, this odor was used based on its familiarity in AD patients (El Haj et al., 2017). This odor was used based on its pleasantness as shown by studies on odor-evoked memories (Chu & Downes, 2002; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1995; Miles & Berntsen, 2011; Rubin et al., 1984). Participants were instructed that the experimenter was about to open a small bottle of essential oils (the coffee odor); afterwards, the experimenter moved the bottle under the participant's nose and asked them to close their eyes and mouth and breathe normally through the nose. Directly after each odor exposure, the autobiographical instruction was given. This procedure was repeated for each memory and for each time period. In the control condition, autobiographical instruction was also given twice for each time period, but with odor-free air. Prior to the session, rooms were aerated to provide an odor-neutral environment; similar precautions were also taken for the odor session.

The characteristics of memories

To test our hypothesis, two dependent variables were selected (i.e., the number of memories and their specificity). Specificity was evaluated with the Test Episodique de Mémoire du Passé, an instrument based on classic autobiographical evaluations and adapted in French. Ranging from 0 to 4 points, the specificity scale allows a comprehensive evaluation of autobiographical specificity (single vs. repeated memory) by evaluating

contextual characteristics such as the presence of spatio-temporal details, and internal characteristics such as the presence of phenomenological details (perceptions, thoughts, and feelings). Following this scale, we assigned 0 if the participant was unable to produce any memory or if she or he gave only general information about a theme (e.g., *my mother*); 1 point if the memory depicted a repeated or extended event (e.g., *my mother used to drink coffee*); 2 points if the memory was situated in time and/or in space (e.g., *my mother used to drink coffee early in the morning*); 3 points if the memory was specific, lasting less than 24 hours, and situated in time and space (e.g., *one morning a cat entered the garden and spilled the coffee*); and 4 points if the memory was specific, situated in time and space, and included internal sensory-perceptual-affective details (e.g., *my mother, who always disliked cat, was angry and kept yelling at the cat telling it to get out*). To prevent scoring bias, events were also rated and categorized by an independent rater who was blind to the hypotheses. Using Cohen's kappa coefficient (κ) (Brennan & Prediger, 1981), a high inter-rater agreement coefficient was obtained ($\kappa > .87$). Disagreements were discussed until a consensus was reached.

The specificity score, for each time period, referred to the mean of scores of the two memories, the maximum score being 4 points. Regarding the number of memories, we counted this number for each time period; we counted only memories with a score above 1 point on the specificity scale; as mentioned above, 0 points were attributed when patients provided no memories or general information about a theme (for the same scoring system, see (Piolino et al., 2003).

Results

We compared the number and specificity of memories between AD and control participants for each experimental condition (i.e., control condition and after odor exposure) and for each life period (i.e., childhood, adulthood, and recent life). The number of memories and specificity were analyzed with nonparametric tests, using the Kolmogorov-Smirnov test due to non-normal distribution of data. We also provided effect sizes by using Cohen's d criterion (Cohen, 1992; 0.20 = small, 0.50 = medium, 0.80 = large); the effect size was calculated for nonparametric tests following recommendations by Rosenthal and DiMatteo (2001) and Ellis (2010). For all tests, significance was set as $p \leq .05$, with p values between .051 and .099 being considered as trends.

In the following sections, we provide detailed analyses for each variable (i.e., the number and specificity of memory); however, two core findings can be highlighted. First, AD patients produced a higher number of and more specific childhood memories, adulthood memories, and recent memories after odor exposure than without odor. Also, the temporal gradient of memories evoked after odor exposure memories in AD patients was similar to that observed for memories evoked without odor.

Number of memories

The number of memories as evoked with and without odor, and for each life period, is provided in Figure 1. Regarding memories evoked with odor, Mann-Whitney U tests showed that, compared with controls, AD patients retrieved fewer childhood memories ($z = -2.40, p < .05, d = 0.69$) and recent memories ($z = -3.22, p < .01, d = 1.70$); however, no significant differences were observed for adulthood memories ($z = -0.55, p > .1, d = 0.15$). Regarding memories evoked without odor, and compared with controls, AD patients retrieved fewer childhood memories ($z = -3.19, p < .01, d = 0.96$) and recent memories ($z = -5.54, p < .001, d = 2.29$); however, no significant differences were observed for adulthood memories ($z = -1.61, p > .1, d = 0.32$).

In AD patients, and compared with the control condition, odor exposure resulted in more childhood memories ($z = -2.13, p < .05, d = 0.92$), adulthood memories ($z = -2.72, p < .01, d = 1.26$), and recent memories ($z = -2.74, p < .01, d = 1.27$). In control participants, and compared with the control condition, odor exposure yielded no significant results for childhood memories ($z = -1.51, p > .1, d = 0.44$), adulthood memories ($z = -1.13, p > .1, d = 0.43$), and recent memories ($z = -1.13, p > .1, d = 0.43$).

Friedman's tests demonstrated significant differences for the number of odor-evoked memories across the three life periods in AD patients, $\chi^2(2, N = 26) = 20.26, p < .001, d = 3.75$. Follow-up Wilcoxon's tests demonstrated that AD patients produced more adulthood memories than childhood memories ($z = -2.89, p < .01, d = 1.37$), more adulthood memories than recent memories ($z = -3.01, p < .01, d = 1.45$), and more childhood memories than recent memories ($z = -2.02, p < .05, d = 0.85$). Regarding memories evoked without odor, Friedman's tests demonstrated significant differences for the number of memories evoked with odors across the three life periods in AD patients, $\chi^2(2, N = 26) = 8.03, p < .05, d = 1.26$. Follow-up

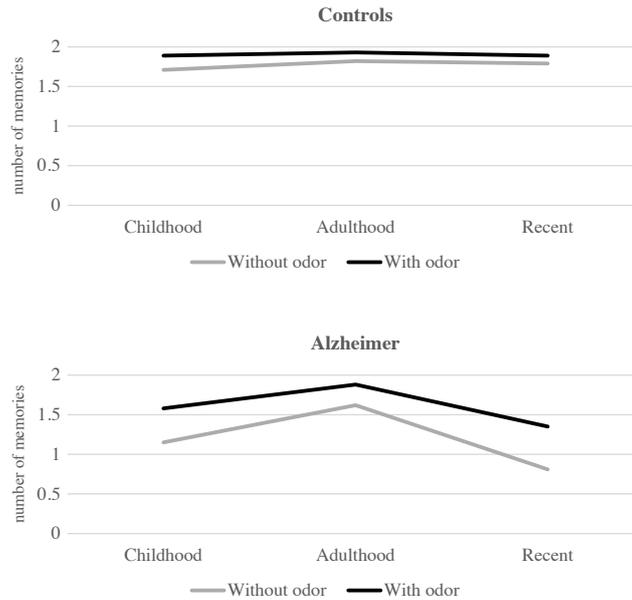


Figure 1. The number of childhood, adulthood, and recent memories evoked, with and without odor, by patients with Alzheimer's disease and control participants.

Wilcoxon's tests demonstrated that AD patients produced more adulthood memories than childhood memories ($z = -2.55, p < .05, d = 1.15$), more adulthood memories than recent memories ($z = -3.83, p < .001, d = 2.27$), and more childhood memories than recent memories ($z = -2.01, p < .05, d = 0.85$).

As for controls, no significant differences were observed across the three life periods for memories evoked with, $\chi^2(2, N = 28) = 0.87, p > .1, d = 0.35$, or without odor, $\chi^2(11, N = 28) = 0.88, p > .1, d = 0.33$.

The specificity of memories

Specificity scores are provided in Figure 2. Regarding memories evoked with odor, Mann-Whitney U tests showed that, compared with controls, AD patients retrieved less specific childhood memories ($z = -3.82, p < .001, d = 1.20$) and recent memories ($z = -6.00, p < .001, d = 2.82$); however, no significant differences were observed for adulthood memories ($z = -0.87, p > .1, d = 0.23$). Regarding memories evoked without odor, and compared with controls, AD patients retrieved less specific childhood memories ($z = -4.37, p < .001, d = 1.47$), adulthood memories ($z = -4.73, p < .001, d = 1.74$), and recent memories ($z = -3.21, p < .01, d = 0.98$).

In AD patients, and compared with the no-odor exposure, odor exposure resulted in more specific childhood memories ($z = -2.69, p < .01, d = 1.24$), adulthood memories ($z = -2.77, p < .01, d = 1.29$), and recent memories ($z = -2.88, p < .01, d = 1.33$). In control participants, and compared with the control condition, odor exposure yielded no significant differences for childhood memories ($z = -1.26, p > .1, d = 0.49$), adulthood memories ($z = -1.13, p > .1, d = 0.44$), and recent memories ($z = -1.03, p > .1, d = 0.40$).

Friedman's tests demonstrated significant differences for specificity of odor-evoked memories across the three life periods in AD patients, $\chi^2(2, N = 26) = 32.72, p < .001, d = 5.53$. Follow-up Wilcoxon's tests demonstrated that AD patients produced more specific adulthood memories than childhood memories ($z = -3.01, p < .01, d = 1.45$), more specific adulthood memories than recent memories ($z = -4.23, p < .001, d = 2.97$), and more specific childhood memories than recent memories ($z = -3.57, p < .001, d = 1.96$). Regarding memories evoked without odor, Friedman's tests demonstrated significant differences for the specificity of memories evoked with odors across the three life periods in AD patients, $\chi^2(2, N = 26) = 33.80, p < .001, d = 5.55$. Follow-up Wilcoxon's tests demonstrated that AD patients produced more specific adulthood memories than childhood memories ($z = -3.39, p < .01, d = 1.78$),

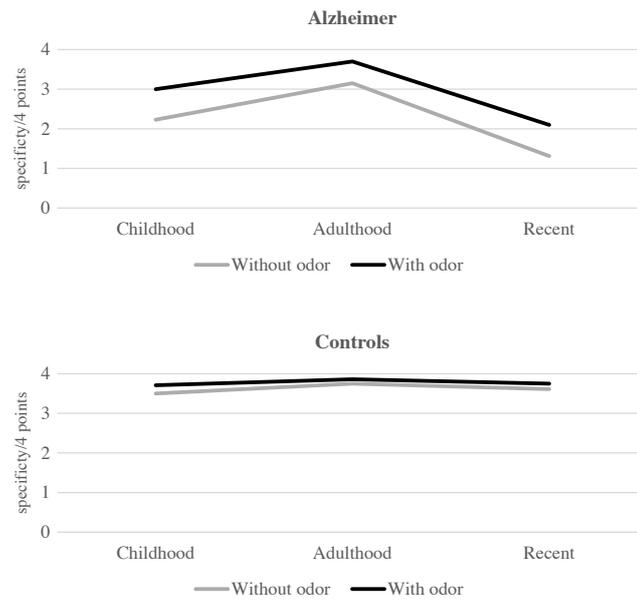


Figure 2. Specificity of childhood, adulthood, and recent memories evoked, with and without odor, by patients with Alzheimer's disease and control participants.

more specific adulthood memories than recent memories ($z = -4.34, p < .001, d = 3.24$), and more specific childhood memories than recent memories ($z = -3.09, p < .01, d = 1.53$).

As for controls, no significant difference were observed across the three life periods for memories evoked with, $\chi^2(2, N = 28) = 0.51, p > .1, d = 0.35$, or without odor, $\chi^2(11, N = 28) = 3.58, p > .1, d = 0.76$.

Discussion

We investigated the effects of odor exposure on the retrieval of recent memories in mild AD. Our analysis showed a positive effect for odor exposure on the ability of patients to retrieve childhood, adulthood, and recent memories. More specifically, AD patients produced higher number and more specific childhood, adulthood, and recent memories after odor exposure than without odor. Further, the temporal gradient of memories evoked after odor exposure memories in AD patients was similar to that observed for memories evoked without odor.

As mentioned in the introduction, two core characteristics of autobiographical memory in AD are overgenerality and anterograde amnesia. Considering overgenerality, research demonstrates a low production of specific autobiographical memories in AD (Barnabe et al., 2012; El Haj & Antoine, 2018; El Haj et al., 2015; Hou et al., 2005; Martinelli et al., 2013; Muller et al.,

2013). Our findings replicate previous research demonstrating that autobiographical overgenerality in mild AD can be, to some extent, alleviated with odor exposure (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018). However, our findings extend this previous research by demonstrating how odor exposure may enhance the specificity of autobiographical retrieval regardless of the life period. Considering anterograde amnesia, research demonstrates difficulties in retrieving recent memories in the disease (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011; Leyhe et al., 2009; Meeter et al., 2006; Piolino et al., 2003). We therefore investigated whether anterograde amnesia in AD would be alleviated with olfactory stimulation. Our findings demonstrated a better retrieval of recent memories, childhood memories, and adulthood memories after odor exposure in the AD participants.

The difficulty of AD patients to retrieve recent autobiographical memories has been associated with neurodegeneration of the hippocampus (El Haj et al., 2015; Irish et al., 2011). Philippi et al. (2016) assessed the involvement of the hippocampal region in immediate and delayed memory in mild cognitive impairment. Delayed memory was evaluated with the Delayed Matching-to-Sample test, which included an implicit encoding phase during an immediate trial as well as a forced-choice recognition phase after one-hour delay. The authors found that the parahippocampal gyrus was significantly involved in the immediate trial, whereas

the hippocampus was solely involved in the delayed trial of the test. According to Philippi et al. (2016), the involvement of the hippocampus in memory is time dependent and triggered by long delay.

The difficulty of AD patients to retrieve recent and remote autobiographical memories can be associated with neurodegeneration of the hippocampus. This assumption is supported by a body of research demonstrating the involvement of the hippocampus in anterograde and retrograde amnesia (Nadel & Moscovitch, 1997; Squire & Zola-Morgan, 1991). This difficulty can also be associated with degeneration in the medial prefrontal cortex; further research has demonstrated that this brain region plays an important role in episodic memories processing. For instance, research has demonstrated increased activation of the medial prefrontal cortex during retrieval of memories stabilized through sleep or spaced learning (Sterpenich et al., 2007; Takashima et al., 2009). Furthermore, hippocampal activity has been shown to be more discriminable for remote autobiographical memories than for recent ones (Bonnici et al., 2012). Interestingly, research has demonstrated greater activation of connectivity between the medial prefrontal cortex and hippocampus for consolidated memories than for recently formed ones (Sterpenich et al., 2007, 2009; Sweeger & Talamini, 2014).

The evidence reviewed so far suggests a key role of the hippocampus in memory processing, and, not surprisingly, neurodegeneration of the hippocampus has been associated with memory decline in AD (McKhann et al., 2011). It is likely that the positive effect of odor on autobiographical memory, as observed in our AD participants, can be mediated by the positive effect of olfactory stimuli on functioning of the hippocampus. While we are aware that this hypothesis is speculative and requires rigorous evaluation, we would like to highlight that, compared to other sensory systems, olfactory stimuli have close neural connections between the hippocampus; the olfactory nerve is separated only by three synapses from the hippocampus (Herz & Engen, 1996). Also, the primary olfactory system is connected with the amygdala-hippocampal system, and the secondary olfactory cortex is connected with the left lateral prefrontal cortex (Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli, & Cahill, 2000). These findings demonstrate the intimate neural association between both the hippocampus and the prefrontal cortex, regions involved in autobiographical memory; this association may therefore support the positive effect of olfactory stimulation on autobiographical memory in AD.

Another core finding of our study was that odor exposure evoked more adulthood memories than childhood memories, and more childhood memories than recent memories in AD, and the same temporal gradient was observed for memories evoked without odor. This temporal gradient mirrors research demonstrating an asymmetric impairment of recent memories relative to remote ones in AD (Greene et al., 1995; Irish et al., 2006, 2014, 2011). The difficulty in retrieving recent memories in AD can be associated with negative changes in the sense of self in AD. According to Mograbi, Brown, and Morris (2009), the lack of updating of personal information can be associated with a difficulty to form new memories in AD patients, and this difficulty contributes to an outdated image of the self in the patients. Considering adulthood memories, our AD participants retrieved more adulthood memories than recent or remote memories (with or without odor). The high number of adulthood memories can be attributed to the fact that these memories were retrieved from the reminiscence bump. This bump refers to the high retention of memories for events that occurred between the ages of 10 and 30 years as these memories cover the most important events of people's lives (Pillemer, 2001; Rubin, 2005). According to the autobiographical memory in Alzheimer's disease model (El Haj et al., 2015), the reminiscence bump provides AD patients with a significant portion of events that have defined their life stories. This assumption is supported by research demonstrating that most autobiographical memories retrieved by AD patients originate from the reminiscence bump (El Haj, Antoine, Nandrino, Gely-Nargeot, & Raffard, 2015; Fromholt et al., 2003; Martinelli et al., 2013). Taken together, another core finding of our study was that odor exposure has resulted in a temporal gradient similar to that observed in previous research on (odor-unrelated) autobiographical memory in AD.

Unlike AD participants, our control participants demonstrated odor exposure benefits neither for the number nor for specificity of memories. These findings can be attributed to the ceiling effect in these participants who seem to demonstrate no difficulties on retrieving only two memories for each life period. In our study, we did not wish to increase the burden on AD patients by asking participants to retrieve more than two memories per life period. While this choice resulted in a ceiling effect in the controls, future research should address this limitation by increasing the number of memories in these participants.

Overall, the decline of autobiographical memory in AD has been associated with negative effects on identity and the sense of self in patients. Our study

demonstrates how the decline of autobiographical memory in AD can be, to some extent, alleviated by odor exposure. While our findings are limited to mild AD as well as to the ability of patients to retrieve few (i. e., two) memories, we believe that these findings provide the groundwork for a novel therapeutic pathway in rehabilitation of autobiographical memory in AD. More specifically, by showing that odors are similarly potent cues, this study has potential clinical interest, since sensory cuing may alleviate, to some extent, the autobiographical decline in AD. In our view, olfactory stimulation should be implemented in clinical rehabilitation programs aimed at improving autobiographical retrieval (e.g., reminiscence program) in AD.

Acknowledgments

The authors would like to thank Morgane Rozniak for assistance in recruitment and data collection.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The study was supported by the LABEX (excellence laboratory, program investment for the future); DISTALZ (Development of Innovative Strategies for a Transdisciplinary Approach to Alzheimer Disease); and EU Interreg 2 Seas Programme 2014–2020 (co-funded by the European Regional Development Fund).

References

- Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself: Autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory, 12*(1), 56–74.
- Barnabe, A., Whitehead, V., Pilon, R., Arsenault-Lapierre, G., & Chertkow, H. (2012). Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies. *Hippocampus, 22*(9), 1809–1825.
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., Lutti, A., Hassabis, D., Weiskopf, N., & Maguire, E. A. (2012). Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus. *Journal of Neuroscience, 32*(47), 16982–16991.
- Brennan, R. L., & Prediger, D. J. (1981). Coefficient kappa: Some uses, misuses, and alternatives. *Educational and Psychological Measurement, 41*(3), 687–699.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 20*(19), RC99.
- Chu, S., & Downes, J. J. (2002). Proust nose best: Odors are better cues of autobiographical memory. *Memory and Cognition, 30*(4), 511–518.
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science, 1*(3), 98–101.
- El Haj, M., & Antoine, P. (2017). Describe yourself to improve your autobiographical memory: A study in Alzheimer's disease. *Cortex, 88*, 165–172.
- El Haj, M., & Antoine, P. (2018). Context memory in Alzheimer's Disease: The "Who, Where, and When". *Archives of Clinical Neuropsychology, 33*(2), 158–167.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Flexibility decline contributes to similarity of past and future thinking in Alzheimer's disease. *Hippocampus, 25*(11), 1447–1455.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., Gely-Nargeot, M. C., & Raffard, S. (2015). Self-defining memories during exposure to music in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics, 27*(10), 1719–1730.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., & Kapogiannis, D. (2015). Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing Research Reviews, 23*(Pt B), 183–192.
- El Haj, M., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Kapogiannis, D., & Antoine, P. (2017). From nose to memory: The involuntary nature of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Chemical Senses, 43*(1), 27–34.
- El Haj, M., Roche, J., Gallouj, K., & Gandolphe, M. C. (2017). Autobiographical memory compromise in Alzheimer's disease: A cognitive and clinical overview. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement, 15*(4), 443–451.
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Fargeau, M. N., Jaafari, N., Ragot, S., Houeto, J. L., Pluchon, C., & Gil, R. (2010). Alzheimer's disease and impairment of the Self. *Consciousness and Cognition, 19*(4), 969–976.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189–198.
- Fromholt, P., Mortensen, D. B., Torpdahl, P., Bender, L., Larsen, P., & Rubin, D. C. (2003). Life-narrative and word-cued autobiographical memories in centenarians: Comparisons with 80-year-old control, depressed, and dementia groups. *Memory, 11*(1), 81–88.
- Glachet, O., Gandolphe, M.-C., Gallouj, K., Antoine, P., & El Haj, M. (2018). Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement, 16*(3), 311–320.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia, 33*(12), 1647–1670.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology, 3*(1), 13–36.
- Herz, R. S. (2004). A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chemical Senses, 29*(3), 217–224.
- Herz, R. S., & Cupchik, G. C. (1995). The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chemical Senses, 20*(5), 517–528.

- Herz, R. S., & Engen, T. (1996). Odor memory: Review and analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3(3), 300–313.
- Herz, R. S., & Schooler, J. W. (2002). A naturalistic study of autobiographical memories evoked by olfactory and visual cues: Testing the Proustian hypothesis. *American Journal of Psychology*, 115(1), 21–32.
- Hou, C. E., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), 809–815.
- Irish, M., Cunningham, C. J., Walsh, J. B., Coakley, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., & Coen, R. F. (2006). Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(1), 108–120.
- Irish, M., Hornberger, M., El Wahsh, S., Lam, B. Y., Lah, S., Miller, L., ... Piguet, O. (2014). Grey and white matter correlates of recent and remote autobiographical memory retrieval—Insights from the dementias. *PLoS one*, 9(11), e113081.
- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J., ... Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(9), 2694–2702.
- Irish, M., Landin-Romero, R., Mothakunnel, A., Ramanan, S., Hsieh, S., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2018). Evolution of autobiographical memory impairments in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia - A longitudinal neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 110, 14–25.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2008). Assessment of behavioural markers of auto-noetic consciousness during episodic autobiographical memory retrieval: A preliminary analysis. *Behavioural Neurology*, 19(1–2), 3–6.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-noetic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 47(2), 236–249.
- Klein, S. B., & Gangi, C. E. (2010). The multiplicity of self: Neuropsychological evidence and its implications for the self as a construct in psychological research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 1–15.
- Kopelman, M. D. (1994). The Autobiographical Memory Interview (AMI) in organic and psychogenic amnesia. *Memory*, 2(2), 211–235.
- Larsson, M., & Willander, J. (2009). Autobiographical odor memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 318–323.
- Leyhe, T., Muller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2464–2469.
- Martinelli, P., Anssens, A., Sperduti, M., & Piolino, P. (2013). The influence of normal aging and Alzheimer's disease in autobiographical memory highly related to the self. *Neuropsychology*, 27(1), 69–78.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging—Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- Meeter, M., Eijsackers, E. V., & Mulder, J. L. (2006). Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(6), 914–927.
- Miles, A. N., & Berntsen, D. (2011). Odour-induced mental time travel into the past and future: Do odour cues retain a unique link to our distant past? *Memory*, 19(8), 930–940.
- Mograb, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease – The petrified self. *Consciousness and Cognition*, 18(4), 989–1003.
- Muller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A. J., & Leyhe, T. (2013). Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis*, 19(2), 225–232.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227.
- Philippi, N., Noblet, V., Duron, E., Cretin, B., Bouilly, C., Wisniewski, I., ... Blanc, F. (2016). Exploring anterograde memory: A volumetric MRI study in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 26.
- Pillemer, D. B. (2001). Momentous events and the life story. *Review of General Psychology*, 5(2), 123–134.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevee, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126(Pt 10), 2203–2219.
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., & Eustache, F. (2006). Autobiographical memory, auto-noetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and Aging*, 21(3), 510–525.
- Piolino, P., Desgranges, B., Manning, L., North, P., Jokic, C., & Eustache, F. (2007). Autobiographical memory, the sense of recollection and executive functions after severe traumatic brain injury. *Cortex*, 43(2), 176–195.
- Rosenthal, R., & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis: Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual Review of Psychology*, 52, 59–82.
- Rubin, D. C. (2005). A basic-systems approach to autobiographical memory. *Current Directions in Psychological Science*, 14(2), 79–83.
- Rubin, D. C., Groth, E., & Goldsmith, D. J. (1984). Olfactory cuing of autobiographical memory. *American Journal of Psychology*, 97(4), 493–507.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380–1386.
- Sterpenich, V., Albouy, G., Boly, M., Vandewalle, G., Darsaud, A., Balteau, E., ... Maquet, P. (2007). Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection. *PLoS Biology*, 5(11), e282.

- Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Schmidt, C., Vandewalle, G., Dang Vu, T. T., ... Maquet, P. (2009). Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *The Journal of Neuroscience*, 29(16), 5143–5152.
- Sweegers, C. C. G., & Talamini, L. M. (2014). Generalization from episodic memories across time: A route for semantic knowledge acquisition. *Cortex*, 59, 49–61.
- Takashima, A., Nieuwenhuis, I. L., Jensen, O., Talamini, L. M., Rijpkema, M., & Fernandez, G. (2009). Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. *Journal of Neuroscience*, 29(32), 10087–10093.
- Weschler, D. (1981). *Weschler adult intelligence scale - revised*. New York: Psychological Corporation.
- Willander, J., & Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13(2), 240–244.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

Synopsis étude 4: Effects of olfactory stimulation on past and future thinking in Alzheimer's disease

Dans l'étude 1 (Glachet et al., 2018) et l'étude 2 (Glachet & El Haj, 2019), nous avons montré que la stimulation olfactive permet d'augmenter le niveau de détails contextuels, l'expérience subjective et le contenu émotionnel (intensité et valence) des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Dans l'étude 3 (Glachet et al., 2019), nous avons montré que l'indilage olfactif est efficace pour augmenter le niveau de détails contextuels et le nombre de souvenirs autobiographiques quelle que soit la période de vie explorée (souvenirs d'enfance, souvenirs liés à l'âge adulte, souvenirs récents concernant les cinq dernières années de vie). L'étude 4 a pour objectif de comparer les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer.

Selon les conceptions récentes de la mémoire épisodique, la capacité humaine à voyager mentalement implique d'une part la remémoration des événements passés (mémoire épisodique), et d'autre part, la capacité à se projeter dans le futur (Suddendorf & Corballis, 1997; Wheeler et al., 1997). Autrement dit, le voyage mental dans le temps permet à la fois de revivre nos expériences passées de manière consciente, et d'utiliser ces représentations afin d'imaginer les états possibles du self dans le futur. Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, la notion de voyage mental dans le temps est supportée par l'existence de mécanismes cognitifs (Addis et al., 2007; D'Argembeau et al., 2012) et de substrats neuronaux communs (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard, Desgranges, Eustache, & Piolino, 2012) lors de l'évocation d'événements passés et futurs. Dans la maladie d'Alzheimer, des études récentes ont montré des difficultés similaires entre le rappel de souvenirs autobiographiques et l'évocation d'événements futurs faisant intervenir le self (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015). Ces difficultés concernent à la fois la récupération et la simulation d'éléments contextuels (spécificité spatio-temporelle) et phénoménologiques (Moustafa & El Haj, 2018b). Après avoir montré les bénéfices de la stimulation olfactive sur la remémoration d'éléments contextuels, phénoménologiques et émotionnels appartenant au passé, l'objectif de la présente étude est de mesurer les bénéfices de ce type de stimulation lors de l'évocation d'événements futurs, dans la maladie d'Alzheimer.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons demandé à des participants âgés en bonne santé et à des participants avec une maladie d'Alzheimer d'évoquer des événements autobiographiques passés et futurs en condition odeur et dans une condition non-odorante. Nous

avons ensuite comparé les caractéristiques contextuelles, émotionnelles, et le temps de récupération (ou construction) des événements passés et futurs entre les deux conditions expérimentales chez les participants avec une maladie d'Alzheimer et les participants contrôles. Les résultats de l'étude 4 montrent un effet bénéfique de la stimulation olfactive pour les participants Alzheimer et les participants contrôles sur la spécificité et le contenu émotionnel (intensité et valence) des événements passés et futurs. Toutefois, contrairement au rappel de souvenirs autobiographiques, la stimulation olfactive ne permet pas de diminuer le temps de construction des événements futurs chez les participants Alzheimer. Cette étude est la première à montrer les bénéfices d'une stimulation olfactive à la fois sur la récupération d'événements du passé, mais également sur la capacité à générer des événements futurs dans la maladie d'Alzheimer. Le bénéfice de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements futurs pourrait contribuer au maintien du sentiment d'identité et de continuité des patients au cours du temps.

Dans une analyse complémentaire (étude 4), nous avons évalué de manière détaillée, les caractéristiques phénoménologiques (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale et spécificité temporelle) associées aux événements autobiographiques passés et futurs, évoqués en condition odorante et non-odorante. Dans les études 1 et 2, l'expérience subjective des participants était évaluée comme un score global ne permettant pas d'identifier les caractéristiques phénoménologiques sensibles ou non à l'indication olfactive dans la maladie d'Alzheimer. Cette analyse complémentaire a pour objectif d'identifier précisément les caractéristiques phénoménologiques passées et futures pouvant être influencées par un amorçage olfactive. A l'aide d'une mesure auto-rapportée, nous avons demandé aux participants Alzheimer et aux participants contrôles de l'étude 4, d'évaluer les différentes caractéristiques des souvenirs autobiographiques et des événements futurs (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale et spécificité temporelle), avec ou sans amorçage olfactive.

2.4 Etude 4

Effects of olfactory stimulation on past and future thinking in Alzheimer's disease

Accepté dans Chemical Senses

Ophélie GLACHET¹, Mohamad EL HAJ^{2,3,4}

¹ Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

² Univ Nantes, Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, LPPL, EA 4638, F-44000 Nantes, France

³ Unité de Gériatrie, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France

⁴ Institut Universitaire de France, Paris, France

Effects of olfactory stimulation on past and future thinking in Alzheimer's disease

Ophélie GLACHET ¹

Mohamad EL HAJ ^{2, 3, 4}

¹ Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et
Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

² Univ Nantes, Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire, LPPL, EA 4638, F-44000
Nantes, France

³ Unité de Gériatrie, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France

⁴ Institut Universitaire de France, Paris, France

Correspondence should be addressed to: Ophélie GLACHET, Laboratoire SCALab UMR
CNRS 9193- University of Lille, Domaine du Pont de Bois, 59653 Villeneuve d'Ascq, France.
E-Mail: ophelie.glachet@univ-lille.fr

Abstract

Several studies have demonstrated that Alzheimer's disease (AD) is associated not only with difficulty in remembering past events but also with a compromised ability to imagine future ones. Recent empirical research has also demonstrated that odor is an effective cue to alleviate difficulty in remembering past events in AD. We investigated whether odor exposure would help AD patients to imagine future events. To this end, we invited AD patients and control participants to evoke past and future events after odor exposure or without odor. Analysis showed that AD patients and control participants produced more specific and more emotional past and future events after odor exposure than without odor. However, odor exposure did not improve the retrieval time for future thinking in AD participants. This study is the first to demonstrate positive effects of odor exposure on the ability of AD patients to project themselves into the future.

Keywords: Alzheimer's disease; autobiographical memory; future thinking; odor; olfactory stimulation

Introduction

Projecting oneself into the future is a human ability that serves in many settings such as decision-making, self-control, planning and emotion regulation (Boyer, 2008; D'Argembeau et al., 2011; Demblon & D'Argembeau, 2017; Miloyan & Suddendorf, 2015; Schacter, 2012). The simulation of future scenarios has a significant adaptive value as it allows the evaluation of the potential consequences of one's actions (Boyer, 2008). Several authors have suggested that remembering the past and imagining the future involves common neuroanatomical substrates (Addis, Sacchetti, Ally, Budson, & Schacter, 2009; Addis, Wong, & Schacter, 2007). Research has demonstrated that the default mode network including the medial temporal lobes is robustly engaged in both remembering the past and imagining the future (Addis et al., 2009; Addis et al., 2007; Hassabis, Kumaran, Vann, & Maguire, 2007).

Both past and future thinking (i.e. respectively the ability to retrieve past personal events and the capacity to project oneself into the future) also rely on similar cognitive processes such as retrieval of contextual details, mental simulation, imagery, and the attribution of personal significance (D'Argembeau, Lardi & Van der Linden, 2012). The similarities between past and future thinking have been highlighted by the "constructive episodic simulation hypothesis" (Addis et al., 2007). According to this hypothesis, imagining future scenarios requires the flexible extraction of details from episodic memory and recombining them into a coherent simulation. Therefore, episodic memory can be considered as a core cognitive process that unifies past and future thinking. Not surprisingly, patients with amnesia tend to demonstrate difficulty not only with past thinking but also with future thinking. In a case study, Hassabis, Kumaran, Vann, and Maguire (2007) demonstrated that four out of five amnesic patients with cerebral damage in the region of the hippocampus had difficulty in imagining future experiences. Compared to age-matched controls, they exhibited fewer details and less coherence. In the same vein, patient K.C. (Rosenbaum et al., 2005) and patient D.B. (S. B. Klein et al., 2002), who presented severe amnesia, were unable to construct future events.

Both past and future thinking are also impaired in patients with AD (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Irish, Addis, Hodges, & Piguet, 2012; Moustafa & El Haj, 2018). In a pioneering study, Addis and al (2009) demonstrated that AD patients exhibited deficits in both remembering the past and imagining the future in terms of personal significance, temporal distance and emotional intensity. Moreover, significant correlations were observed between past and future thinking, providing further evidence of the close linkage between the

mental representation of past and future in AD. The same issue was investigated by El Haj, Antoine and Kapogiannis (2015) who invited AD and control participants to evoke past and future events. AD patients retrieved a similar amount of contextual details and a similar amount of self-defining memories as well as similar auto-noetic reliving when generating past and future events. Furthermore, they evoked similar themes when generating past and future events. According to El Haj et al (2015), these findings suggest that the difficulty of AD patients to project themselves into the future may be due to the small amount of information they can retrieve from their episodic memory, resulting in similarities in the generation of past and future events. Future thinking in AD was also investigated by Moustafa and El Haj (2018) who evaluated phenomenological characteristics of both past and future thinking in patients with AD. Compared to control participants, AD patients exhibited poor reliving, mental time travel, visual and auditory imagery, language and spatio-temporal specificity. However, no significant difference was observed between AD and control participants regarding emotion and importance of future events. That study was the first to demonstrate that AD seems to compromise some phenomenological characteristics of future events, whereas other phenomenological aspects such as emotion seem relatively preserved in the disease. Overall, these studies demonstrate compromise of future thinking in AD.

Given the decline in future thinking in AD, we investigated whether it can be alleviated by odor exposure. This aim was based on research demonstrating positive effects of odor exposure on past thinking in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Ophélie Glachet et al., 2019; Glachet & El Haj, 2019). For instance, El Haj and al (2017) investigated the involuntary nature of autobiographical memory as triggered by music and odor. Results demonstrated that odor exposure improved specificity, emotional load and mental time travel of past thinking in AD participants. Odor exposure also resulted in faster retrieval of past thinking in AD participants. The authors hypothesized that retrieving odor-evoked autobiographical memories is based on automatic retrieval of memory rather on generative, requires less cognitive effort.

The superiority of odor over other sensory modalities may be explained by neuroimaging studies demonstrating that odors are intimately linked with the limbic system, since the amygdala is located only one synapse away from the olfactory receptors (Larsson et al., 2014). This anatomical proximity may provide a more direct access to the spatio-temporal context and the emotional experience associated with odor-evoked memories compared to memories triggered by other sensory modalities (Glachet et al., 2018). In a recent study, Glachet

and al (2019) investigated the effect of odor exposure on the retrieval of recent and remote memories in AD. They found that AD patients produced a higher number and more specific childhood, adulthood and recent memories after odor exposure than without odor. Taken together, a body of literature strongly suggests odor exposure acts as a potent cue for the retrieval of recent and remote autobiographical memories. These studies have an important clinical implication since odor exposure could assist the retrieval of personal information in AD.

Building on this body of research and bearing in mind the similarities between past and future thinking in AD, the present study extends this literature by assessing whether the positive effect of olfactory stimulation on past thinking in AD is also observed for future thinking. Therefore, we investigated whether odor exposure enhances the specificity, arousal and emotional valence of past and future thinking. Also, and based on studies showing the automatic nature of odor-evoked autobiographical memories (El Haj et al., 2017), we investigated whether odor exposure results in diminished retrieval time for future events. Participants with mild AD and older adults were invited to generate past and future events after odor exposure and without odor. We posited that the findings would throw light on the effect of olfactory stimulation on future thinking in AD patients.

Method

Participants

The study included 24 participants at the mild stage of AD and 25 healthy controls. AD participants were recruited from local retirement homes and were diagnosed with probable AD dementia by a neurologist or a geriatrician, based on the National Institute of Aging-Alzheimer Association criteria (McKhann et al., 2011). Control participants were often spouses or relatives of AD patients, or they were recruited from the local community. All participants were French native speakers and reported no auditory or visual impairments. All participants provided written informed consent, were free to participate and could withdraw whenever they wanted. The study was approved by the research ethics committee of the University of Lille.

As shown in Table 1, both groups were matched according to age, sex and education level. Exclusion criteria for all participants were as follows: history of psychiatric or neurological impairment, drug and alcohol use. AD participants with dementia in whom memory impairments were not in the foreground (e.g. mixed dementia or fronto-temporal dementia) were ineligible. Cognitive and clinical performances of all participants were assessed with the tests described below.

Table 1.

Demographic, clinical and neuropsychological characteristics of AD and control participants.

		AD (n=24)	Control (n=25)
Women men		18 6 ^{nls}	21 4
Age in years		85.12 (5.68) ^{nls}	84 (8.5)
Education in years		9.88 (2.09) ^{nls}	9.12 (1.99)
Depression	Geriatric Depression Scale	2.96 (1.63) ^{nls}	3.56 (1.96)
General cognitive efficiency	Mini-Mental State Examination	20.29 (2.58) ^{***}	27.44 (1.89)
Episodic memory	Grober and Buschke	3.46 (1.28) ^{***}	7.76 (1.13)
Working memory	Digit span forward	4.29 (.91) ^{***}	5.72 (.74)
	Digit span backward	2.29 (.86) ^{***}	3.56 (1.96)
Verbal fluency	Phonemic	5.42 (2.86) ^{***}	9.24 (2.13)
	Semantic	6.5 (2.59) ^{***}	11.76 (2.63)

Note: Standard deviations are given between brackets. Performance on Mini-Mental State Examination refers to correct responses/30. Performances on the Grober and Buschke task refer to correct responses/16. Maximum score on depression scale was 15 points.

^{nls} differences between groups were non-significant

Differences between groups were significant at ^{***} $P < 0.001$.

Cognitive and clinical assessment

We evaluated general cognitive efficiency, episodic memory, working memory and depression. General cognitive efficiency was evaluated with the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) with a maximum score of 30 points. Episodic memory was assessed with the task of Grober and Buschke (1987). Participants were invited to learn and retain 16 words, each belonging to different semantic categories. After an immediate cued recall, there was a 20-sec distraction phase followed by a free recall of the 16 words for two minutes. Episodic memory performance was evaluated as the number of words/16 properly recalled during the free recall. Working memory abilities were evaluated by the span task in which participants were asked to repeat a string of single digits in the same order (i.e. forward span), or in the reverse order (i.e. backward span). The length of the string increased by one digit at each trial. Scores were expressed as the number of digits properly recalled without error. Depression symptomatology was assessed with the Geriatric Depression Scale (GDS) (Brink et al., 2013; Yesavage, 1988). Participants were asked to indicate if they agreed or disagreed with each of the 15 items. The coding was counterbalanced across items to control response bias. The maximum score was 15 points and the cut-off for definite depression was set at $> 5/15$ points.

Procedures

After the cognitive and clinical assessment, participants were invited to retrieve one past event and one future event with and without odor exposure. Prior to past and future thinking, they were invited to determine their favorite odor, as described below.

Choice of odorant

Participants were presented with a set of seven odors (i.e., lemon, orange, grass, cinnamon, chocolate, coffee, coconut, peach), displayed in bottles of scented oil. These odors were selected as they were found to be easily detected by AD participants and healthy older adults (Tabert et al., 2005) and were even found to be familiar enough to trigger self-related

knowledge (Rubin et al., 1984). In our study, participants were invited to move the bottles under their nose and to breathe normally through it. Using the scale developed by Pouliot and Jones-Gotman (2008), participants were asked to rate each odor depending on its olfactory threshold for detection and familiarity. We evaluated the olfactory threshold because AD is widely associated with a decline in olfactory function (Doty et al., 1987; Mesholam et al., 1998; C. D. Morgan et al., 1995). Participants used a five-point Likert scale to indicate whether they were able to detect each odor (1- “I cannot smell anything; 2- “I smell a slight odor”; 3- “I smell a moderately strong odor”; “4- I smell a strong odor”; 5- “I smell an extremely strong odor”). They were also asked to indicate on a five-point Likert scale to what extent each odor was familiar to them (1- “I have never smelled this odor before”; 2- “This smell is slightly familiar to me”; 3-“this smell is moderately familiar to me”; 4- “this smell is very familiar to me”; 5-“this smell is extremely familiar to me”). Based on these two scales, we established the odor with the highest threshold and familiarity score for each participant. This odor was then used to trigger past and future thinking in the odor condition.

Past and future thinking

In one session, participants were invited to retrieve one past and one future event after odor exposure. In the second session, they had to retrieve one past and one future event without odor exposure. Sessions were counterbalanced and separated approximately one week apart. The order of past and future thinking was counterbalanced across participants.

In the odor-exposure condition, participants were presented with a bottle of scented oil including the previously chosen odor. They were asked to move the bottle under their nose and to breathe normally through it. Directly after odor exposure, AD and control participants were asked to “recount in detail an event in their lives” or “imagine in detail a future event”, regardless of when the event had occurred or might occur. This instruction has been widely used to trigger the generation of autobiographical retrieval of past events (El Haj, Clément, Fasotti, & Allain, 2013; El Haj, Fasotti, & Allain, 2012; El Haj, Postal, & Allain, 2012; Piolino, 2008; Piolino, Desgranges, Eustache, & Eustache, 2000) and future events in AD patients. Participants were allowed two minutes to describe each past and future event. This time limit was adopted to avoid certain biases such as redundancy and distractibility, and is sufficient for autobiographical recollection in most AD patients (Addis et al., 2008; El Haj et al., 2013, 2017;

El Haj, Fasotti, et al., 2012; El Haj, Postal, et al., 2012; Glachet et al., 2018). Regarding future events, the experimenter told the participants that they had to imagine events that might reasonably occur in the future. Participants were asked to repeat back the instructions with their own words to ensure their learning. For both past and future events, we asked them to be precise and specific, with events that lasted no more than 24 hours, that included details such as the time and place at which the event had occurred or would occur, as well as to describe their feelings and emotions associated with those events. To ensure that participants understood what was required of them, they were asked to repeat the instructions using their own terms. Their autobiographical narratives were recorded using a smartphone and were subsequently transcribed.

Evaluation of specificity

Specificity of both past and future events was measured by the experimenter using the narratives. Performance was scored on the TEMPau scale (Test Episodic de Mémoire du Passé) (Pascale Piolino et al., 2002), an instrument based on classic autobiographical memory evaluation (M. D. Kopelman et al., 1989) that is widely used as a reliable measure of autobiographical memory in AD (D'Argembeau et al., 2003; El Haj, Fasotti, et al., 2012a; El Haj, Postal, et al., 2012; El Haj et al., 2013; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; El Haj et al., 2017; O. Glachet et al., 2018), and has been adapted in French. For each memory, we attributed zero if there was no memory or only general information about a theme (i.e. I was child). One point was attributed for an extended event without spatio-temporal context (i.e. I played music every week); two points for an extended event situated in time and space (i.e. I played music every Monday and Thursday at the local stadium); three points for a specific event lasting less than 24 hours, and situated in time and space (i.e. It was the first time I played with the local orchestra); and four points for a specific memory with phenomenological details such as feelings, thoughts, visual imagery and emotion (i.e. I felt stressed but very happy). The maximum score for each memory was four points.

Evaluation of emotion

Emotions associated with past and future events were rated by the participants after autobiographical recall. We used the Self-Assessment manikin (SAM) (Lang, 1980), which allows the evaluation of the arousal and emotional valence associated with each past and future event, after odor exposure and without odor. Participants used a five-points Likert scale to rate the arousal and valence of their past and future events compared to a pictorial representation. Regarding arousal, they were instructed to use the very calm SAM rating if the content of the event included no arousal, the extremely excited representation if the memory included extreme emotions, and to use intermediate SAM ratings for events including intermediate levels of arousal (1- “I feel very calm”; 5- “I feel very excited”). For emotional valence, they were instructed to use the extremely happy SAM rating if the event involved very positive content, the extremely unhappy SAM one if the content of the event was very negative, and to use the intermediate SAM rating for events including intermediate positive or negative emotions (1- “I feel extremely sad”; 5- “I feel extremely happy”). The maximum score for arousal and valence was 5 for each.

Evaluation of reaction time

The reaction time was evaluated with respect to the latency between the end of the instruction for both past and future events, and the beginning of the narrative. Reaction time was scored according to the recording of the narrative.

Statistical analysis

We compared differences between AD and control participants regarding specificity, arousal and emotional valence, and reaction time of past and future thinking with and without odor exposure. Owing to the non-normal distribution of the data, non-parametric tests were conducted. Between-group comparisons were performed with the Mann-Whitney U test, and within-group comparisons were assessed using the Wilcoxon sign rank test. Results are reported with effect size, Cohen’s $d=.2$, refers to a small effect size, Cohen’s $d=.5$, a medium effect size,

and Cohen's $d=.8$, a large effect size (G. Cohen, 1998). Effect sizes were calculated for non-parametric tests according to the recommendations of Rosenthal and DiMatteo (2001), and Ellis (2010).

Results

Autobiographical specificity for past and future events

As shown in Figure 1, between-group comparison revealed a significant difference between AD and control participants in the odor-free condition regarding the autobiographical specificity for past events ($Z = -5.39$, $p < .001$, Cohen's $d = 2.34$), with means of 1.5 (SD = .88, Mdn = 1.5) and 3.36 (SD = .7, Mdn = 3), respectively. A significant difference was also found between AD and control participants regarding the autobiographical specificity for future events ($Z = -3.87$, $p < .001$, Cohen's $d = 1.25$), with means of 1.17 (SD = .87, Mdn = 1) and 2.4 (SD = 1.08, Mdn = 2), respectively. Between-group analysis also revealed significant differences between AD and control participants in past events after odor exposure ($Z = -5.36$, $p < .001$, Cohen's $d = 1.79$), with means of 2.33 (SD = 1.05, Mdn = 3), and 3.38 (SD = .5, Mdn = 4), respectively, and future events ($Z = -3.56$, $p < .001$, Cohen's $d = 1.1$), with means of 1.79 (SD = .72, Mdn = 2), and 2.84 (SD = 1.14, Mdn = 3), respectively.

Within-group analysis revealed higher specificity after odor exposure for past events in AD participants ($Z = 3.38$, $p = .001$, Cohen's $d = 1.9$) and control participants ($Z = 2.16$, $p = .03$, Cohen's $d = 0.96$). We also found higher specificity after odor exposure for future events in AD participants ($Z = 2.69$, $p = .007$, Cohen's $d = 1.31$), but not in control participants ($Z = 1.3$, $p > .05$, Cohen's $d = .54$).

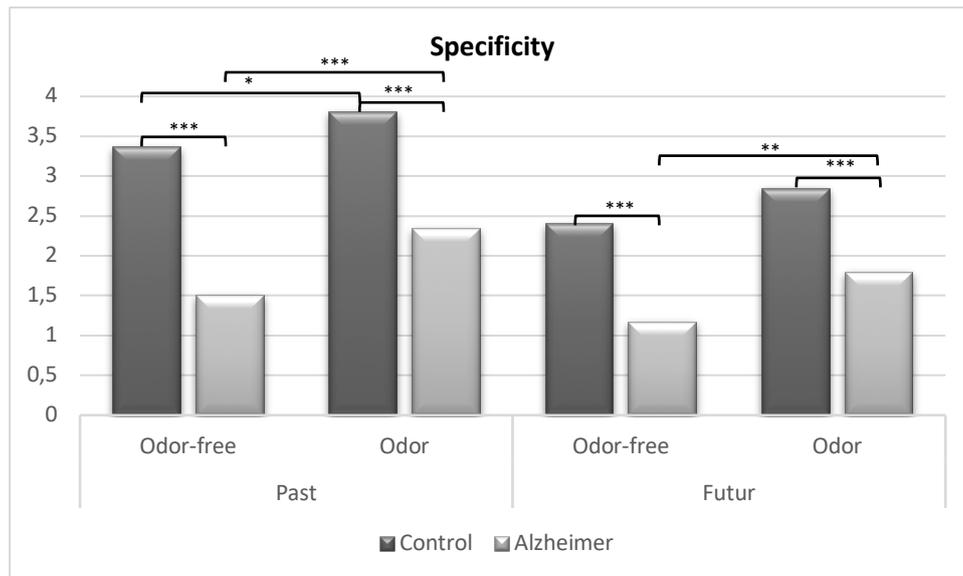


Figure 1.

Specificity scores observed in Alzheimer’s Disease (AD) participants and control participants for past and future events after odor exposure and without odor.

Note. Differences between odor and odor-free conditions were significant at: * $p < .05$, ** $p < .01$ and *** $p < .001$.

Arousal and emotional valence for past and future events

Results regarding arousal and emotional valence are presented in Figure 2 and Figure 3, respectively. Between-group analysis revealed no significant difference between AD and control participants for arousal associated with past events in the odor-free condition ($Z = -.90$, $p > .05$, Cohen’s $d = .31$), with means of 3.37 ($SD = 1.13$, $Mdn = 4$), and 3.68 ($SD = .85$, $Mdn = 4$), respectively. We found no difference in the odor-free condition between AD and control participant regarding arousal for future events ($Z = -.19$, $p > .05$, Cohen’s $d = .03$), with means of 3.08 ($SD = 1.35$, $Mdn = 3$), and 3.12, ($SD = 1.09$, $Mdn = 3$), respectively. No significant difference was found after odor exposure between AD and control participants regarding arousal for past events ($Z = .79$, $p > .05$, Cohen’s $d = .2$), with means of 4.29 ($SD = .75$, $Mdn = 4$), and 4.44 ($SD = .71$, $Mdn = 5$), respectively, and for future events ($Z = .14$, $p > .05$, Cohen’s $d = .09$), with means of 3.88 ($SD = .9$, $Mdn = 4$), and 3.8 ($SD = .91$, $Mdn = 4$), respectively.

Regarding emotional valence, we found no significant difference between AD and control participants for past events in the odor-free condition ($Z = .61, p > .05$, Cohen's $d = .29$), with means of 3.75 ($SD = .94$, $Mdn = 4$), and 3.4 ($SD = 1.41$, $Mdn = 4$), respectively. AD and control participants reported the same emotional valence for future events in the odor-free condition ($Z = 1.1, p > .05$, Cohen's $d = .41$), with means of 3.63 ($SD = .82$, $Mdn = 4$) and 3.24 ($SD = 1.05$, $Mdn = 4$), respectively. Between-group analysis revealed no significant difference between AD and control participants regarding emotional valence for past events evoked after odor exposure ($Z = .49, p > .05$, Cohen's $d = .13$), with means of 4.42 ($SD = 1.06$, $Mdn = 4$), and 4.28 ($SD = 1.1$, $Mdn = 5$), respectively. No significant difference was found between AD and control participants regarding emotional valence for future events after odor exposure ($Z = .35, p > .05$, Cohen's $d = .22$), with means of 4.33 ($SD = .76$, $Mdn = 4.5$) and 4.12 ($SD = 1.13$, $Mdn = 4$), respectively.

The Wilcoxon signed rank test revealed higher arousal for past events after odor exposure than without odor in both AD participants ($Z = 3.07, p = .002$, Cohen's $d = 1.61$) and control participants ($Z = 2.82, p = .005$, Cohen's $d = 1.37$). AD and control participants reported higher arousal for future events after odor exposure than without odor with ($Z = 2.19, p = .002$, Cohen's $d = .99$) and ($Z = 2.63, p = .009$, Cohen's $d = 1.24$), respectively. AD and control participants reported more positive past events after odor exposure than without odor with ($Z = 2.44, p = .01$, Cohen's $d = 1.15$) and ($Z = 2.23, p = .025$, Cohen's $d = .99$), respectively. AD and control participants also reported more positive future events after odor exposure compared to the odor-free condition with ($Z = 3.53, p < .001$, Cohen's $d = 2.08$), and ($Z = 2.81, p = .005$, Cohen's $d = 1.36$), respectively.

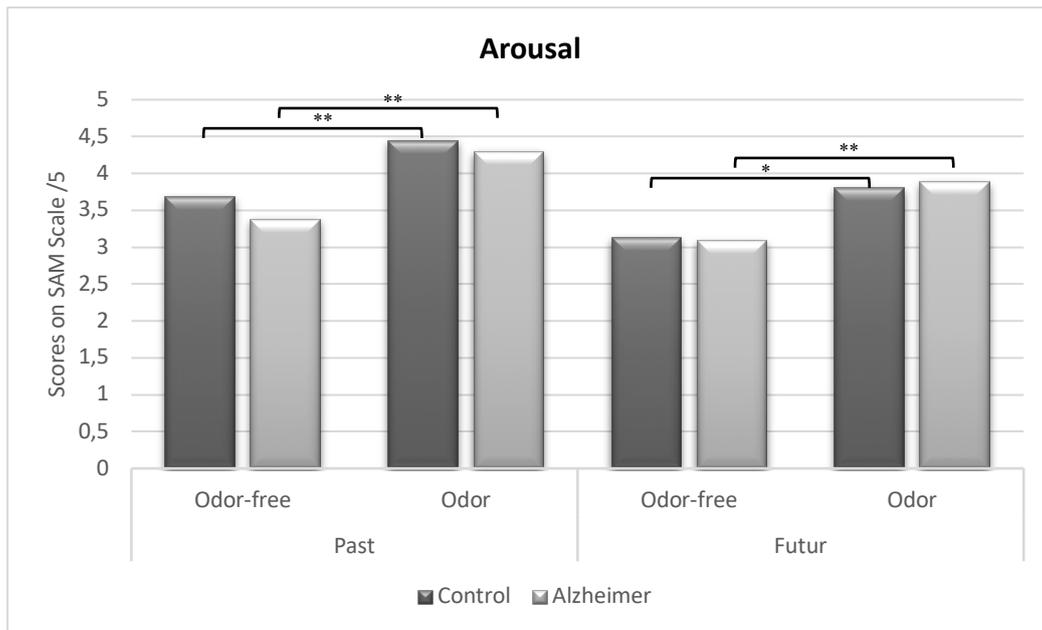


Figure 2.

Scores on arousal scale observed in Alzheimer’s Disease (AD) participants and control participants for past and future events after odor exposure or without odor.

Note. Differences between odor and odor-free conditions were significant at: $*p < .05$ and $**p < .01$.

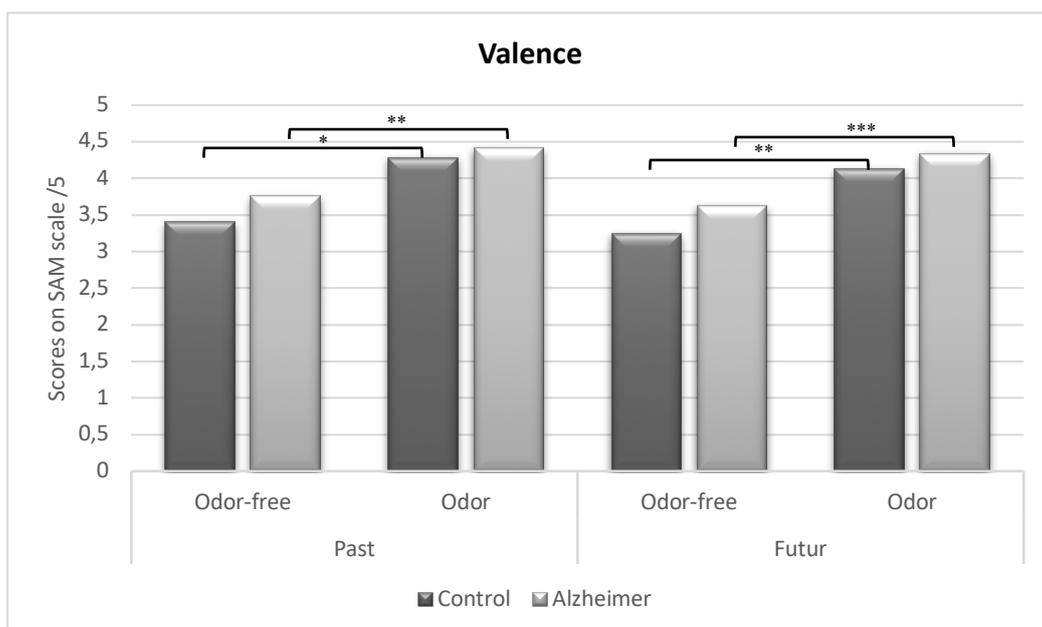


Figure 3.

Scores on valence scale observed in Alzheimer's Disease (AD) participants and control participants for past and future events after odor exposure or without odor.

Note. Differences between odor and odor-free conditions were significant at: * $p < .05$, ** $p < .01$, and *** $p < .001$.

Reaction times for past and future events

As shown in Figure 4, reaction time was shorter in control participants than in AD participants for past events evoked without odor ($Z = 2.81$, $p = .005$, Cohen's $d = .65$), with means of 21.96 (SD = 12.77, Mdn = 20) and 13.56 (SD = 13.16, Mdn = 10), respectively. There was no significant difference in reaction time between AD and control participants for future events evoked without odor ($Z = .26$, $p > .05$, Cohen's $d = .14$), with means of 17.71 (SD = 13.51, Mdn = 12) and 19.76 (SD = 17.57, Mdn = 13), respectively. Control participants had shorter reaction times than AD participants regarding past events evoked after odor exposure ($Z = 2.54$, $p = .011$, Cohen's $d = .28$), with means of 12 (SD = 8.54, Mdn = 11) and 8.88 (SD = 12.97, Mdn = 4), respectively. Reaction times were also shorter in control participants than in AD participants for future events evoked after odor exposure ($Z = 2.12$, $p = .034$, Cohen's $d = .45$), with means of 13.96 (SD = 9.27, Mdn = 12.5), and 9.64 (SD = 10.02, Mdn = 6), respectively.

The Wilcoxon signed rank test revealed shorter reaction times for past events evoked after odor exposure than in the odor-free condition in AD participants ($Z = -3.24$, $p = .001$, Cohen's $d = 1.77$), and control participants ($Z = -2.42$, $p = .001$, Cohen's $d = 1.11$). We found no difference in reaction time for future events in AD participants after odor exposure compared to the odor-free condition ($Z = -1.29$, $p > .05$, Cohen's $d = .56$). However, control participants had shorter reaction times for future events evoked after odor exposure than without odor ($Z = -3.65$, $p < .001$, Cohen's $d = 2.14$).

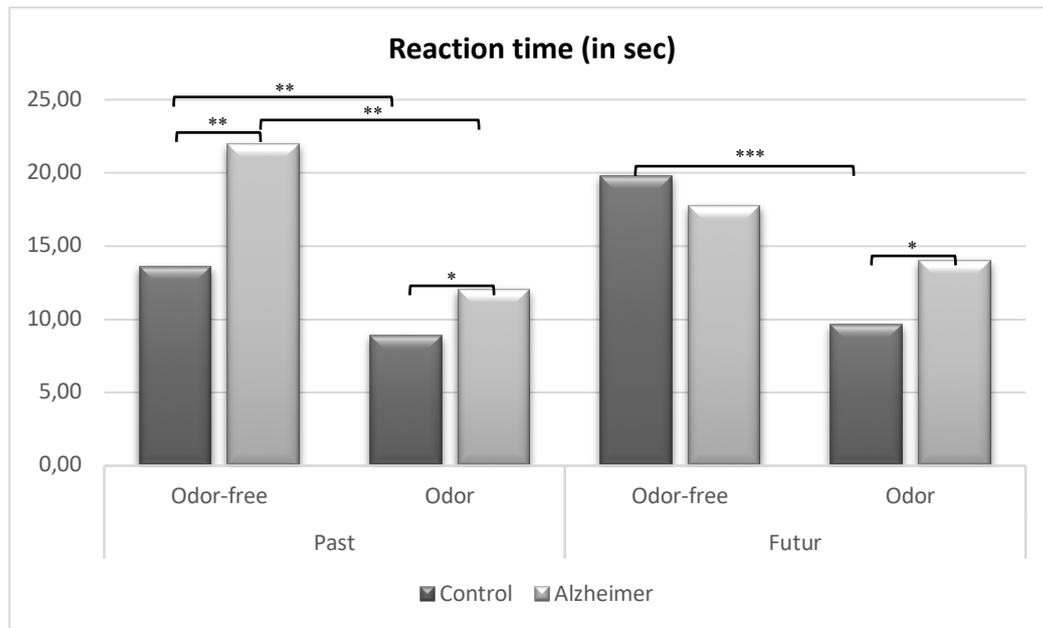


Figure 4.

Reaction time in seconds observed in Alzheimer’s Disease (AD) participants and control participants for past and future events after odor exposure and without odor.

Note. Differences between odor and odor-free conditions were significant at: $*p < .05$, $**p < .01$, and $***p < .001$.

Discussion

Considering studies demonstrating a beneficial effect of odor on the retrieval of autobiographical memories, we investigated whether odor exposure would enhance future thinking in mild AD. To this end, we invited AD patients and control participants to evoke past and future events after odor exposure and without odor. Our analysis showed a positive effect of odor exposure on the ability of AD patients to produce past and future events. Past thinking during odor exposure was more specific, more emotional and retrieved faster than in the odor-free condition in both AD patients and control participants. However, we found no effect of odor exposure on the retrieval time for future events in AD patients. Considering previous studies demonstrating a positive effect of odor exposure on autobiographical memory in young adults (Chu & Downes, 2000, 2000; Herz et al., 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002), and in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019;

Glachet & El Haj, 2019), our study is the first to demonstrate the beneficial effect of odor exposure on past and future thinking in AD.

Our findings replicate previous research demonstrating that autobiographical memory deficit in AD can be somewhat alleviated by odor presentation, allowing AD patients to produce more specific autobiographical memories (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019). The ability of odor to enhance autobiographical specificity has been associated with the neuronal proximity between the olfactory bulb and the limbic system (Larsson et al., 2014). Moreover, odor-evoked autobiographical memories have been associated with the activation of the amygdalo-hippocampal complex (Arshamian et al., 2013), which is involved in the retrieval of specific and emotional memories. This anatomical proximity may provide a more direct access to the spatio-temporal details that form of autobiographical memory, resulting in specific odor-evoked autobiographical memories (Glachet et al., 2018). Our findings also replicate previous studies demonstrating that odor exposure enhances the emotional and phenomenological properties of past thinking in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Another important characteristic of odor-evoked autobiographical memories is their relative automaticity, which is mainly associated with short retrieval times (El Haj, Fasotti, et al., 2012; El Haj et al., 2017). Our study replicates previous findings demonstrating that odor-evoked autobiographical memories were retrieved faster than memories evoked without odor (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018), suggesting the automatic nature of odor-evoked autobiographical memories. This latter result can be interpreted in terms of the executive control involved in the retrieval of voluntary and involuntary autobiographical memories. El Haj et al (2017) found that odor-evoked autobiographical memories were not associated with executive involvement, unlike memories evoked in an odor-free condition. This interpretation fits with the assumption of Berntsen (2010), who defined voluntary recall as a complex and goal-directed process requiring executive control, and involuntary recall as an automatic process generally by with sensory cues (e.g. odors) and requiring little executive control. This interpretation may explain why we observed shorter reaction times during the retrieval of odor-evoked autobiographical memories in both AD patients and control participants.

Building on research demonstrating a positive effect of odor on the retrieval of autobiographical memories in AD (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019), we investigated whether odor exposure improves future thinking in mild AD. There is a general view that what we can retrieve about the past influences our ability to project ourselves into the

future. The present study is the first to demonstrate that odor exposure enhances not only the specificity of past events, but also the ability of AD patients to envisage detailed future scenarios. This finding can be interpreted in the light of the constructive episodic simulation hypothesis, according to which past and future thinking are subsumed by a similar representation from episodic memory (Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007). Episodic memory is deeply impaired in AD (El Haj, Antoine, Nandrino, Gély-Nargeot, et al., 2015; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Muireann Irish et al., 2006; Ivanoiu et al., 2006b; Leyhe et al., 2009; Seidl et al., 2011), providing little available information for the construction of specific future events (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015). In the present study, odor exposure enhanced the specificity of future events in both AD patients and control participants. A possible explanation is that odor exposure may provide access to more information from episodic memories. Thus, odor-evoked future events may involve a more direct access to the phenomenological details stored in episodic memory, allowing for the construction of specific future events.

Furthermore, we found that odor exposure resulted in more positive autobiographical memories and future events in both AD patients and control participants. This finding is consistent with previous research demonstrating that odors are more powerful triggers of emotional content than other sensory modalities in healthy adults (Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002) and AD patients (El Haj et al., 2017; Glachet & El Haj, 2019). The present study extends those findings by demonstrating that AD patients report more positive future events after odor exposure than without odor, and has an important clinical implication since odor could help AD patients to envisage more positive future scenarios. Since we did not evaluate the well-being of AD patients after generating past and future events, it would be of interest to investigate whether the evocation of positive odor-evoked future events influences the well-being of patients more than in an odor-free condition.

The present study contributes to the literature demonstrating similarities between past and future thinking in AD. In the odor-free condition, our analysis demonstrated a lower specificity in AD patients than in control participants, reflecting their reduced ability to produce detailed events in both past and future scenarios. These findings fit with previous research demonstrating the difficulty that AD patients experience in projecting themselves into the future, as well as their reduced ability to imagine phenomenological details associated with future events (Moustafa & El Haj, 2018). Their difficulty in generating future scenarios is consistent with several studies of populations with episodic memory deficits, such as older

adults (Addis et al., 2008) and amnesic patients (Hassabis et al., 2007), who also experience difficulty in generating future events. The well-known hippocampus-dependent memory impairment in AD and amnesic patients (Hassabis et al., 2007) may lead to drawing repeatedly on the same general past events, resulting in a greater similarity between past and future thinking. Addis and al (2009), suggested that the hippocampus may have an important role not only in remembering autobiographical memories, but also in producing original future scenarios. Since the hippocampus is a prime site of neuropathology in AD, it is not surprising that our AD participants generated fewer autobiographical details than control participants when producing past and future events. To illustrate this issue, a study by Moustafa and El Haj (2018) demonstrated that, unlike control participants, AD patients evoked similar themes when generating past and future events, suggesting that they found it difficult to mentally “try out” alternative scenarios in the construction of future events, without repeating the same schemes of past events.

While displaying poor specificity, AD patients demonstrated high ratings for emotion associated with past and future events. In other words, we found no difference between AD patients and control participants regarding the arousal and the emotional valence of past and future thinking. These findings echo those by Sundstrøm (2011) who found better recall of emotional items than neutral items in AD patients. In a similar vein, Kalenzaga, Bugańska, and Clarys (2013) asked AD patients to describe themselves with emotional and neutral adjectives. After an encoding phase, they observed a better recall of emotional adjectives than neutral adjectives. In the present study, AD participants were invited to rate the arousal and the emotional valence of their own autobiographical memories or future scenarios. Consistent with previous studies (Kalenzaga et al., 2013; Sundstrøm, 2011), our findings suggest that AD patients can experience prolonged emotional states that persist, even if the event that originally caused the emotion has faded from their memory (Guzmán-Vélez et al., 2014). Regarding future scenarios, the high emotional rating observed in our AD participants may be due to the repetition of the emotional value associated with past scenarios. This hypothesis fits with studies suggesting striking similarities between remembering the past and imagining the future in AD (Addis et al., 2009; El Haj et al., 2015; Moustafa & El Haj, 2018).

One limitation of our study is the evaluation of only one past and future event per participant. Future research should investigate this issue with a larger panel of autobiographical memories and future events, taking the fatigability of AD participants into account. Moreover, we did not evaluate the executive processes involved in the generation of future scenarios,

which may explain why our AD participants did not benefit from odor exposure regarding the reaction time for future events. Finally, it would be of interest to evaluate the effect of odor exposure on the phenomenology of future scenarios.

In conclusion, the present study replicates previous research demonstrating the positive effects of odor exposure on past thinking in AD. Odor exposure may result in specific and emotional future thinking. In other words, olfactory stimulation may alleviate the difficulty that AD patients experience when they attempt to project themselves into the future. These results have important clinical implications since odor can be used as a tool to enhance future thinking in AD patients.

Funding

This study was supported by the LABEX (Excellence Laboratory, program investment for the future) DISTALZ (Development and Innovative Strategies for a Transdisciplinary Approach to Alzheimer Disease); and the EU Interreg 2 CASCADE (co-funded by the European Regional Development Fund).

Acknowledgments

The authors would like to thank Ray Cooke for copyediting the manuscript.

Disclosure statement

No potential conflict of interest is reported by the authors.

References

- Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2660-2671.
- Addis, D.R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45(7), 1363-1377.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2008). Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological science*, 19(1), 33-41.
- Arshamian, A., Iannilli, E., Gerber, J. C., Willander, J., Persson, J., Seo, H.-S., Hummel, T., & Larsson, M. (2013). The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia*, 51(1), 123–131.
- Berntsen, D. (2010). The unbidden past involuntary autobiographical memories as a basic mode of remembering. *Current Directions in Psychological Science*, 19(3), 138–142.
- Boyer, P. (2008). Evolutionary economics of mental time travel? *Trends in cognitive sciences*, 12(6), 219–224.
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., & Lum, O. (2013). Geriatric depression scale. *Evidence-Based Diagnosis: A Handbook of Clinical Prediction Rules*, 297.
- Chu, S., & Downes, J. J. (2000). Odour-evoked autobiographical memories: Psychological investigations of Proustian phenomena. *Chemical Senses*, 25(1), 111–116.
- Cohen, G. (1998). The effects of aging on autobiographical memory. CP Thompson, DJ Herrmann, D. Bruce, DJ Read, DG Payne ve MP Toglia,(Ed.), *Autobiographical memory: Theoretical and applied perspectives içinde* (105-123).
- D'Argembeau, A., Comblain, C., & Van der Linden, M. (2003). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 17(3), 281–294.
- D'Argembeau, A., Lardi, C., & Van der Linden, M. (2012). Self-defining future projections: Exploring the identity function of thinking about the future. *Memory*, 20(2), 110–120.

- D'Argembeau, A., Renaud, O., & Van der Linden, M. (2011). Frequency, characteristics and functions of future-oriented thoughts in daily life. *Applied Cognitive Psychology*, 25(1), 96–103.
- Demblon, J., & D'Argembeau, A. (2017). Contribution of past and future self-defining event networks to personal identity. *Memory*, 25(5), 656–665.
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain research bulletin*, 18(5), 597–600.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Similarity between remembering the past and imagining the future in Alzheimer's disease: Implication of episodic memory. *Neuropsychologia*, 66, 119–125.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., Gély-Nargeot, M.-C., & Raffard, S. (2015). Self-defining memories during exposure to music in Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 27(10), 1719–1730.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., & Kapogiannis, D. (2015). Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing research reviews*, 23, 183–192.
- El Haj, M., Clément, S., Fasotti, L., & Allain, P. (2013). Effects of music on autobiographical verbal narration in Alzheimer's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 26(6), 691–700.
- El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012). The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Consciousness and Cognition*, 21(1), 238–246.
- El Haj, M., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Kapogiannis, D., & Antoine, P. (2017). From nose to memory : The involuntary nature of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Chemical senses*, 43(1), 27–34.
- El Haj, M., Postal, V., & Allain, P. (2012). Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Educational Gerontology*, 38(1), 30–41.
- Ellis, P. D. (2010). *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. New York, NY: Cambridge University Press.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198.
- Glachet, O., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Antoine, P., & El, M. H. (2018). Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 16(3), 311–320.
- Glachet, O. & El Haj, M. (2019). Emotional and Phenomenological Properties of Odor-Evoked Autobiographical Memories in Alzheimer's Disease. *Brain sciences*, 9(6), 135.
- Glachet, O., Moustafa, A. A., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 41(6), 555-564.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Guzmán-Vélez, E., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2014). Feelings without memory in Alzheimer disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 27(3), 117.
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5), 1726–1731.
- Herz, R. S., & Cupchik, G. C. (1992). An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chemical Senses*, 17(5), 519–528.
- Herz, R. S., Eliassen, J., Beland, S., & Souza, T. (2004). Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia*, 42(3), 371–378.
- Herz, R. S., & Schooler, J. W. (2002). A Naturalistic Study of Autobiographical Memories Evoked by Olfactory and Visual Cues: Testing the Proustian Hypothesis. *The American Journal of Psychology*, 21–32.
- Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: Evidence from semantic dementia. *Brain*, 135(7), 2178–2191.

- Irish, M., Cunningham, C. J., Walsh, J. B., Coakley, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., & Coen, R. F. (2006). Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 22(1), 108–120.
- Ivanoiu, A., Cooper, J. M., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2006). Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia*, 44(10), 1936–1955.
- Kalenzaga, S., Bugańska, A., & Clarys, D. (2013). Self-reference effect and auto-noetic consciousness in Alzheimer disease: Evidence for a persistent affective self in dementia patients. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(2), 116–122.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and temporal experience: The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, 20(5), 353–379.
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 724–744.
- Lang, P. J. (1980). *Self-assessment manikin*. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Larsson, M., Willander, J., Karlsson, K., & Arshamian, A. (2014). Olfactory LOVER: Behavioral and neural correlates of autobiographical odor memory. *Frontiers in psychology*, 5, 312.
- Leyhe, T., Müller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2464–2469.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., & others. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263–269.
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of neurology*, 55(1), 84–90.

- Miloyan, B., & Suddendorf, T. (2015). Feelings of the future. *Trends in cognitive sciences*, 19(4), 196–200.
- Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease : Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 793–803.
- Moustafa, A. A., & El Haj, M. (2018). Phenomenological characteristics of future thinking in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, Preprint, 1–9.
- Piolino, P. (2008). A la recherche du self : Théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 34, Supplement 2, S77-S88.
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, 10(4), 239–257.
- Piolino, Pascale, Desgranges, B., Eustache, F., & Eustache, F. (2000). *La mémoire autobiographique : Théorie et pratique*. Paris. Solal Marseille.
- Pouliot, S., & Jones-Gotman, M. (2008). Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia*, 46(4), 1124–1134.
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., Gao, F., & Tulving, E. (2005). The case of KC : Contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, 43(7), 989–1021.
- Rosenthal, R., & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis : Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual review of psychology*, 52(1), 59–82.
- Rubin, D. C., Groth, E., & Goldsmith, D. J. (1984). Olfactory cuing of autobiographical memory. *The American journal of psychology*, 493–507.
- Schacter, D. L. (2012). Adaptive constructive processes and the future of memory. *American Psychologist*, 67(8), 603.
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007). The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1481), 773-786.
- Seidl, U., Lueken, U., Thomann, P. A., Geider, J., & Schröder, J. (2011). Autobiographical memory deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 27(3), 567–574.

Sundstrøm, M. (2011). Modeling recall memory for emotional objects in Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(4), 396–413.

Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., Marder, K., Albers, M. W., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 58(1), 155–160.

Yesavage, J. A. (1988). Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 709–711.

2.4.1 Etude 4 : Analyse complémentaire

Analyse détaillée de l'effet de la stimulation olfactive sur les différentes caractéristiques phénoménologiques de la mémoire autobiographique et de la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer

Résultats présentés sous la forme d'un poster ("Cognitive Neuroscience of Memory: Recollection, Familiarity and Novelty detection », 3-4 octobre 2019,

Liège)

Introduction

Cette analyse complémentaire vise à évaluer l'impact de la stimulation olfactive sur différentes caractéristiques phénoménologiques lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, nous avons demandé aux participants de l'étude 4, d'évaluer les caractéristiques phénoménologiques (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale, spécificité temporelle) des souvenirs autobiographiques et des événements futurs évoqués avec et sans amorce olfactive. La procédure d'évaluation des caractéristiques phénoménologiques pour les événements passés et futurs sera détaillée dans la section suivante.

Dans la maladie d'Alzheimer, El Haj, Antoine et Kapogiannis (2015) ont montré que l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs subit un déclin avec une diminution du nombre de détails contextuels et de l'expérience auto-néotique associés à ces deux types d'événements. Dans une autre étude, Moustafa et El Haj (2018b) se sont intéressés aux caractéristiques phénoménologiques lors de l'évocation d'événements futurs dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats font état d'une diminution de la capacité de reviviscence, du voyage mental dans le temps, de l'imagerie visuelle et auditive et de la spécificité spatio-temporelle chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, en comparaison à un groupe composé d'individus âgés en bonne santé. Toutefois, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le contenu émotionnel et la signification personnelle des événements futurs. Ces résultats suggèrent que la maladie d'Alzheimer engendre une diminution de certaines caractéristiques phénoménologiques lors de l'évocation d'événements futurs, en particulier l'imagerie visuelle, alors que d'autres caractéristiques phénoménologiques sont préservées (émotion et signification personnelle).

L'objectif de cette analyse complémentaire est d'une part identifier les caractéristiques phénoménologiques altérées ou non dans la maladie d'Alzheimer lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, et d'autre part d'identifier les caractéristiques phénoménologiques pouvant être améliorées par le biais d'un amorçage olfactif lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs.

L'évocation événements autobiographiques passés et futurs repose sur des mécanismes communs (Addis, Pan, Vu, Laiser, & Schacter, 2009; Addis et al., 2007; D'Argembeau et al.,

2012; Okuda et al., 2003; Viard et al., 2012b) et semblent altérés de manière similaire dans la maladie d'Alzheimer (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015). Nous nous attendons donc à un affaiblissement similaire de l'expérience phénoménologique entre les événements passés et futurs chez les participants du groupe Alzheimer. Dans l'étude 4, nous avons montré que l'amorçage olfactif permet d'améliorer à la fois le rappel de souvenirs autobiographiques, mais également l'évocation d'événements futurs faisant intervenir le self (spécificité et contenu émotionnel). Au vu de ces résultats, nous nous attendons à une amélioration similaire de l'expérience phénoménologique associée à l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer suite à un amorçage olfactif.

Méthode

Participants

Les participants du groupe Alzheimer et du groupe contrôle sont les mêmes que ceux ayant participé à l'étude 4.

Procédure

Les participants du groupe Alzheimer et les participants du groupe contrôle étaient testés individuellement à travers deux sessions : avec et sans odeur. L'ordre de passation des deux conditions expérimentales était contrebalancé pour l'ensemble des participants. Suite au rappel des souvenirs autobiographiques et des événements futurs dans la condition odorante et non-odorante (présentés dans l'étude 4), les participants étaient invités à évaluer l'événement évoqué à travers différentes caractéristiques phénoménologiques. Les différentes caractéristiques phénoménologiques évaluées sont présentées dans la section suivante.

Évaluation de l'expérience phénoménologique

Après l'évocation des événements autobiographiques passés et futurs avec et sans amorce olfactive, il était demandé aux participants d'évaluer les caractéristiques phénoménologiques de ces événements à l'aide d'une mesure auto-rapportée impliquant la reviviscence (« j'ai l'impression de revivre ce moment tel qu'il est arrivé » / « j'ai l'impression

de vivre ce moment tel qu'il se produira ») ; le voyage mental dans le temps (« c'est comme si je repartais en arrière au moment où c'est arrivé » / « c'est comme si je me projetais dans le futur au moment où cela se produira ») ; la signification personnelle (« c'est un événement important dans ma vie ») ; l'imagerie visuelle (« je peux le visualiser dans mon esprit ») ; l'imagerie auditive (« je peux l'entendre dans ma tête »), le langage (« moi au d'autres personnes parlent »), la spécificité spatiale (« je suis capable de rappeler où ça s'est passé » / « je suis capable d'imaginer où cela se produira ») et la spécificité temporelle (« je suis capable de rappeler à quel moment ça s'est passé » / « je suis capable de rappeler à quel moment cela se produira »). Comme indiqué ci-dessus, les consignes pour la reviviscence, le voyage mental dans le temps, la spécificité spatiale et la spécificité temporelle ont été adaptées pour correspondre aux rappel d'événements autobiographiques passés et futurs.

Pour chacune de ces affirmations, les participants étaient invités à indiquer sur une échelle de Likert en 5 points (0- « pas du tout », 1- « un peu », 2- « modérément », 3- « beaucoup », 4- « extrêmement »), dans quelle mesure elle correspondait au souvenir évoqué. Cette échelle a été utilisée dans une étude précédente pour évaluer la phénoménologie lors du rappel d'événements futurs dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al, 2016).

Résultats

Analyse des données

Nous avons comparé les différences entre les participants du groupe Alzheimer et les participants du groupe contrôle sur les différentes caractéristiques phénoménologiques évaluées (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale, spécificité temporelle) pour les souvenirs autobiographiques et les événements futurs évoqués avec et sans amorce olfactive.

Nous avons utilisé des tests non-paramétriques en raison d'une absence de normalité de la distribution, évaluée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Avec le test U de Mann-Whitney, nous avons d'abord comparé les scores aux différentes caractéristiques phénoménologiques entre les participants du groupe Alzheimer et les participants du groupe contrôle dans la condition odeur et dans la condition non odorante. Nous avons ensuite procédé à une analyse intra-groupe afin de déterminer l'impact de l'amorçage olfactif sur les différentes caractéristiques phénoménologiques des événements passés et futurs, en comparaison à une

condition non odorante. Les résultats de ces deux analyses sont rapportés avec leurs tailles d'effets : d de Cohen = 0,2 correspond à une faible taille d'effet ; d de Cohen = 0,5, correspond à une taille d'effet moyenne et d de Cohen = 0,8 correspond à une taille d'effet importante (Cohen, 1988). Selon les recommandations de Rosenthal et DiMatteo (2001) et Ellis (2010), les tailles d'effet ont été calculées pour des tests non-paramétriques.

Affaiblissement sélectif de l'expérience phénoménologique pour les événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer

Dans la condition non-odorante, les souvenirs autobiographiques étaient caractérisés par une diminution des scores de reviviscence ($Z = -1.95, p = .05, d$ de Cohen = .58), d'imagerie visuelle ($Z = -2.36, p = .02, d$ de Cohen = .72), de langage ($Z = -2.39, p = .01, d$ de Cohen = .73), de spécificité spatiale ($Z = -3.89, p < .001, d$ de Cohen = 1.34), et de spécificité temporelle ($Z = -5.25, p < .001, d$ de Cohen = 2.26), chez les participants Alzheimer, en comparaison aux participants contrôles. En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour le voyage mental dans le temps ($Z = -1.22, p > .05$), la signification personnelle ($Z = -1.51, p > .05$) et pour l'imagerie auditive ($Z = -1.83, p > .05$).

Dans la condition non-odorante, nous n'avons pas observé de différence significative pour les événements futurs entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour la reviviscence ($Z = -.14, p > .05$), le voyage mental dans le temps ($Z = -.91, p > .05$), la signification personnelle ($Z = -1.62, p > .05$), l'imagerie visuelle ($Z = -1.09, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -.49, p > .05$), le langage ($Z = -1.01, p > .05$), la spécificité spatiale ($Z = -.21, p > .05$), et la spécificité temporelle ($Z = -1.8, p > .05$).

Dans la condition olfactive, les souvenirs autobiographiques étaient caractérisés par des scores inférieurs chez les participants Alzheimer en comparaison aux participants contrôles pour la reviviscence ($Z = -1.9, p = .05, d$ de Cohen = .56), le langage ($Z = -2.24, p = .02, d$ de Cohen = .68), la spécificité spatiale ($Z = -2.74, p = .006, d$ de Cohen = .85), et la spécificité temporelle ($Z = -4.23, p < .001, d$ de Cohen = 1.52). Toutefois, les différences n'étaient pas significatives entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour le voyage mental dans le temps ($Z = -1.86, p > .05$), la signification personnelle ($Z = -.39, p > .05$), l'imagerie visuelle ($Z = -1.77, p > .05$) et l'imagerie auditive ($Z = -1.49, p > .05$).

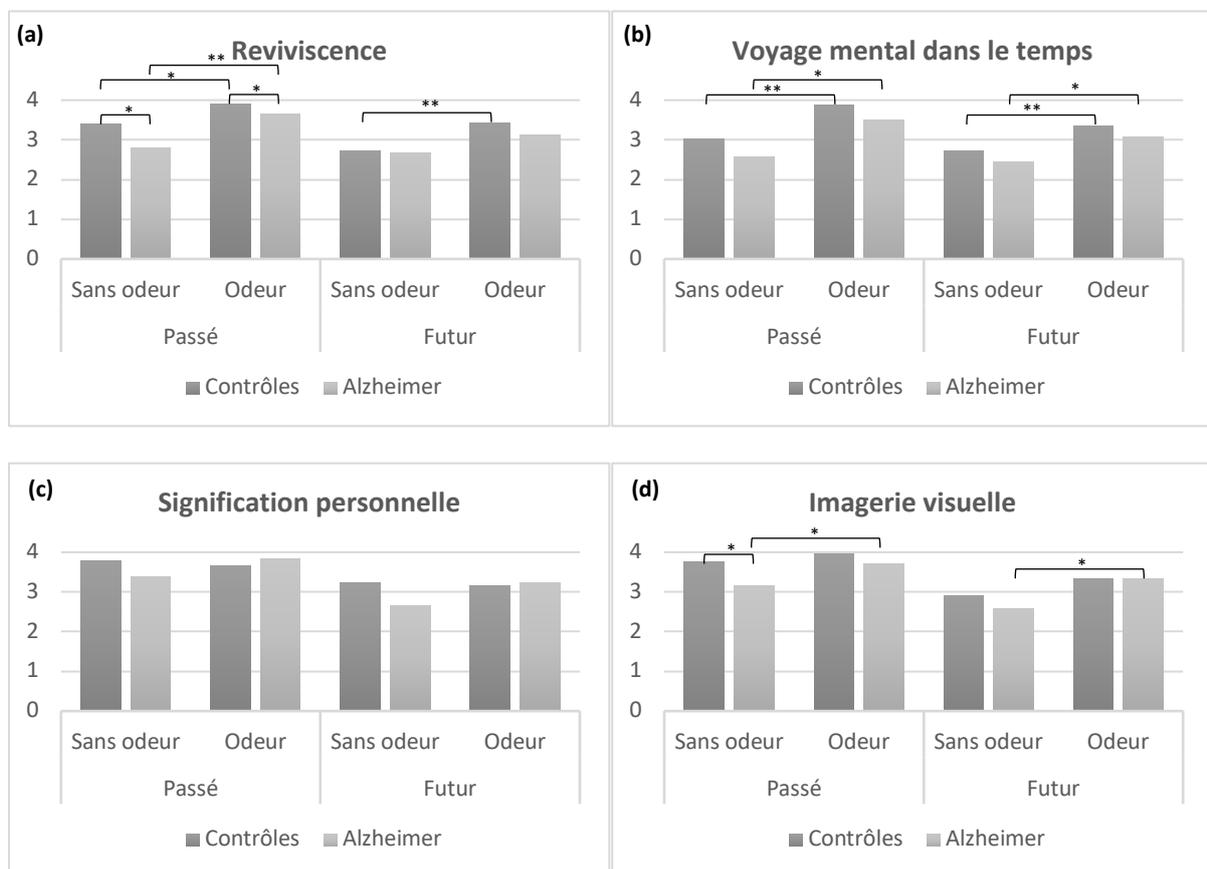
Dans la condition olfactive, les événements futurs étaient caractérisés par des scores inférieurs chez les participants Alzheimer en comparaison aux participants contrôles pour la spécificité temporelle ($Z = -2.94, p = .003, d$ de Cohen = .76). En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour la reviviscence ($Z = -1.62, p > .05$), le voyage mental dans le temps ($Z = -1.61, p > .05$), la signification personnelle ($Z = -.26, p > .05$), l'imagerie visuelle ($Z = -.09, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -.49, p > .05$), le langage ($Z = -.74, p > .05$) et la spécificité spatiale ($Z = .83, p > .05$).

Effets d'un amorçage olfactif sur l'expérience phénoménologiques dans la maladie d'Alzheimer pour les événements autobiographiques passés et futurs

Dans le groupe Alzheimer, les scores de phénoménologie pour les souvenirs autobiographiques étaient plus importants en condition olfactive en comparaison à la condition non-odorante pour la reviviscence ($Z = -2.6, p = .009, d$ de Cohen = .8), le voyage mental dans le temps ($Z = -2.39, p = .02, d$ de Cohen = .73), l'imagerie visuelle ($Z = -2.21, p = .02, d$ de Cohen = .66), et la spécificité temporelle ($Z = -2.94, p = .003, d$ de Cohen = .93). En revanche, nous n'avons pas observé de bénéfice lié à la stimulation olfactive chez les participants Alzheimer pour la signification personnelle ($Z = -1.77, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -1.28, p > .05$), le langage ($Z = -1.67, p > .05$) et la spécificité spatiale ($Z = -1.47, p > .05$). Pour les événements futurs, les scores étaient plus importants en condition olfactive en comparaison à la condition non-odorante pour le voyage mental dans le temps ($Z = -1.93, p = .05, d$ de Cohen = .57) et l'imagerie visuelle ($Z = -2.46, p = .014, d$ de Cohen = .75). En revanche, aucune différence significative n'a été observé entre la condition odorante et non-odorante pour la reviviscence ($Z = -1.34, p > .05$), la signification personnelle ($Z = -1.25, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -1.32, p > .05$), le langage ($Z = -.66, p > .05$), la spécificité spatiale ($Z = -1.42, p > .05$), et la spécificité temporelle ($Z = -.77, p > .05$).

Dans le groupe contrôle, les scores de phénoménologie pour les souvenirs autobiographiques étaient plus importants en condition olfactive en comparaison à la condition non-odorante pour la reviviscence ($Z = -1.91, p = .05, d$ de Cohen = .57) et le voyage mental dans le temps ($Z = -2.7, p = .007, d$ de Cohen = .84). Nous n'avons pas observé d'effet bénéfique de la stimulation olfactive dans le groupe contrôle pour la signification personnelle ($Z = -.08, p$

> .05), l'imagerie visuelle ($Z = -1.72, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -1.23, p > .05$), le langage ($Z = -.06, p > .05$), la spécificité spatiale ($Z = -.03, p > .05$), et la spécificité temporelle ($Z = -.065, p > .05$). En ce qui concerne le rappel d'événement futurs, les participants contrôles rapportaient des scores plus importants pour la reviviscence ($Z = -2.92, p = .003, d$ de Cohen = .92), le voyage mental dans le temps ($Z = -2.68, p = .007, d$ de Cohen = .83) et la spécificité spatiale ($Z = -2.43, p = .015, d$ de Cohen = .74) en condition olfactive en comparaison à la condition non-odorante. En revanche, aucune différence significative n'a été observé entre les deux conditions pour la signification personnelle ($Z = .84, p > .05$), l'imagerie visuelle ($Z = -1.49, p > .05$), l'imagerie auditive ($Z = -1.49, p > .05$), le langage ($Z = -.43, p > .05$) et la spécificité temporelle ($Z = -1.26, p > .05$).



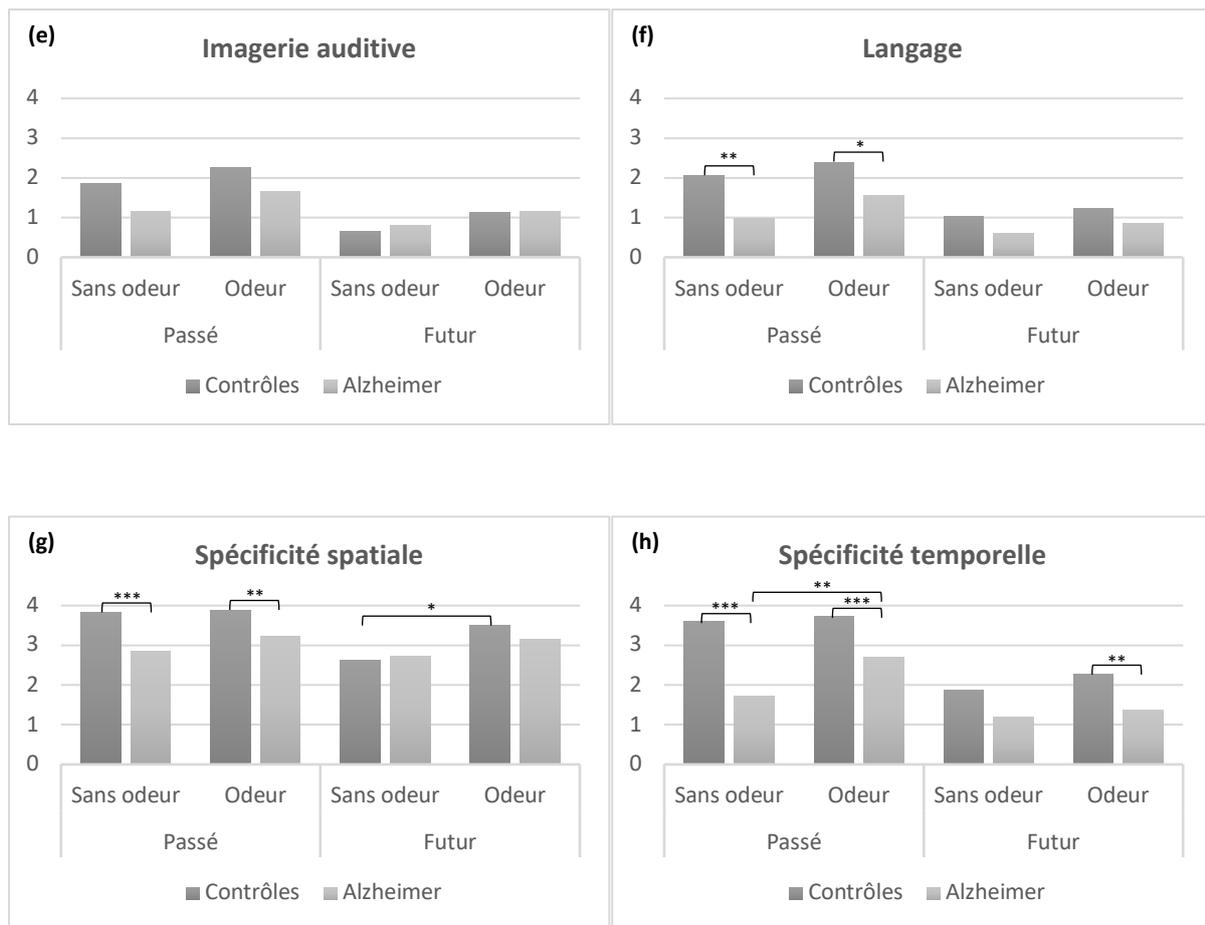


Figure 1.

Scores aux différentes caractéristiques phénoménologiques pour les événements autobiographiques passés et futurs chez les participants Alzheimer et contrôles pour (a) la reviviscence, (b) le voyage mental dans le temps, (c) la signification personnelle, (d) l'imagerie visuelle, (e) l'imagerie auditive, (f) le langage, (g) la spécificité spatiale, (h) la spécificité temporelle, dans la condition odeur et sans odeur.

Note. Les différences entre les groupes et les condition expérimentales sont significatives à : * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$

Discussion

L'objectif de cette étude était, d'une part, de distinguer les caractéristiques phénoménologiques de la mémoire autobiographique touchées ou préservées dans la maladie d'Alzheimer lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, et d'autre part, d'évaluer l'impact spécifique de la stimulation olfactive sur les différentes dimensions de l'expérience phénoménologique dans la maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, nous avons demandé à des individus avec une maladie d'Alzheimer et à des individus âgés contrôles d'évaluer la reviviscence, le voyage mental dans le temps, la signification personnelle, l'imagerie visuelle et auditive, le langage, et la spécificité spatiale et temporelle, après l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, avec ou sans amorce olfactive.

En ce qui concerne les souvenirs autobiographiques, les résultats font état d'un affaiblissement spécifique de la reviviscence autobiographique, de l'imagerie visuelle, du langage et de la spécificité spatio-temporelle dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour le voyage mental dans le temps, la signification personnelle et l'imagerie auditive. Ces résultats suggèrent que certains aspects de l'expérience subjective sont altérés dans la maladie d'Alzheimer, alors que d'autres subsistent malgré les difficultés à rappeler des souvenirs autobiographiques spécifiques (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Glachet et al., 2018). En ce qui concerne les événements futurs, nous n'avons pas observé de différence significative entre les participants Alzheimer et les participants contrôles pour aucune des caractéristiques phénoménologiques évaluées. Les résultats observés pour les événements futurs contrastent avec l'étude de Moustafa et El Haj (2018b). Dans cette étude, les auteurs ont observé une diminution de la capacité de reviviscence, du voyage mental dans le temps, de l'imagerie visuelle et auditive et de la spécificité spatio-temporelle chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, en comparaison à un groupe composé d'individus âgés sains. Dans la présente étude, l'absence de différence entre les participants du groupe Alzheimer et les participants contrôles pour l'évocation d'événements futurs peut être en partie expliquée par une taille d'échantillon modeste. Il serait intéressant de répliquer cette étude sur un échantillon plus large afin d'augmenter la taille d'effet.

Dans la présente étude, les résultats suggèrent que l'expérience subjective ne serait pas altérée dans sa globalité car la capacité à voyager mentalement dans le temps et la signification personnelle des souvenirs semblent préservés malgré les difficultés à rappeler des souvenirs

autobiographiques spécifiques. De nombreuses études font état d'une perturbation globale de l'expérience subjective associée au rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; El Haj, Clément, et al., 2013; El Haj, Postal, et al., 2012; Glachet & El Haj, 2019), toutefois, elles ne permettent pas d'identifier les caractéristiques phénoménologiques sélectivement vulnérables aux processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. La présente étude permet de pallier à cette limite en distinguant les caractéristiques phénoménologiques préservées et altérées dans la maladie d'Alzheimer lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs.

Un autre résultat important concerne le bénéfice sélectif de la stimulation olfactive sur l'expérience phénoménologique chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Des études précédentes rapportent un effet positif de la stimulation olfactive sur l'expérience subjective associée aux souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Néanmoins, l'expérience subjective est évaluée comme un score global, ne permettant pas d'identifier les caractéristiques phénoménologiques sensibles ou non à l'amorçage olfactif. Dans la présente étude, les résultats suggèrent que l'amorçage olfactif améliore la reviviscence, le voyage mental dans le temps, l'imagerie visuelle et la spécificité temporelle lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, nous n'avons pas constaté d'impact de la stimulation olfactive sur la signification personnelle, l'imagerie auditive, le langage et la spécificité spatiale. En ce qui concerne les événements futurs, la stimulation olfactive permet d'augmenter le voyage mental dans le temps et l'imagerie visuelle. Ces résultats suggèrent un impact sélectif de la stimulation olfactive sur la phénoménologie lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. La stimulation olfactive semble avoir un bénéfice plus important lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques en comparaison à l'évocation d'événements futurs en touchant d'avantages de caractéristiques phénoménologiques.

Sur le plan théorique, ces résultats sont importants car ils permettent de mieux comprendre les effets spécifiques des odeurs sur la phénoménologie des événements autobiographiques passés et futurs. Sur le plan clinique, cette étude permet de cibler d'avantage les aspects de la mémoire autobiographique pouvant être améliorés par la stimulation olfactive dans la maladie d'Alzheimer.

3 TROISIÈME
PARTIE :
DISCUSSION
GÉNÉRALE

La mémoire autobiographique nous permet d'évoquer et de revivre nos souvenirs personnels, de notre enfance, jusqu'aux souvenirs les plus récents. Lorsque nous rappelons un de nos souvenirs, notre récit s'accompagne d'une expérience subjective singulière, composée d'images mentales, d'un sentiment de retour vers le passé, ou encore d'une tonalité affective particulière. La capacité à se remémorer notre passé participe à la construction et au maintien de notre identité. En se référant à notre histoire de vie, nous sommes capables de répondre à une question essentielle : « Qui suis-je ? », et de prendre conscience de notre individualité.

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire autobiographique est altérée de manière précoce, avec des difficultés à rappeler des souvenirs spécifiques et accompagnés de détails phénoménologiques. Les souvenirs rapportés par les patients sont très souvent généralisés et détachés du self (Barnabe et al., 2012; El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; El Haj et al., 2011; Graham & Hodges, 1997; Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009; Moses et al., 2004; Müller et al., 2013; Seidl et al., 2011). La sémantisation des souvenirs autobiographiques se manifeste également par des difficultés à situer le souvenir dans le temps et dans l'espace. L'affaiblissement de la capacité à se référer au passé conduit inévitablement à une altération du sentiment d'identité et de continuité des patients (El Haj et al., 2015). Des outils de prise en charge ont été développés afin de limiter l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer (Lalanne et al., 2015). Récemment, des auteurs se sont intéressés à la présentation d'indices sensoriels tels que la musique (El Haj, Postal, et al., 2012; Foster & Valentine, 2001; Muireann Irish et al., 2006) ou les odeurs (Chu & Downes, 2000, 2002; El Haj et al., 2017; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002; Rubin et al., 1984; Willander & Larsson, 2006) afin de faciliter l'accès aux souvenirs autobiographiques spécifiques. Dans cette lignée, nous avons entrepris quatre études afin d'évaluer les effets de la stimulation olfactive lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

Les résultats des études 1 et 2 ont montré une amélioration de la spécificité et de l'expérience subjective et une diminution du temps de récupération des souvenirs suite à la présentation d'une odeur (i.e. chocolat et cannelle), en comparaison à une condition non-odorante. Autrement dit, les souvenirs rapportés par les patients étaient davantage ancrés dans le temps et dans l'espace, accompagnés par davantage de détails phénoménologiques (e.g. voyage mental dans le temps, véracité du souvenir, imagerie, émotion, identité et spécificité spatio-temporelle), et récupérés plus rapidement. Dans l'étude 2, nous avons également montré une augmentation significative du contenu émotionnel des souvenirs suite à un indicage olfactif

(intensité et valence). Suite à la présentation d'une odeur, les patients avec une maladie d'Alzheimer évaluaient leurs souvenirs comme plus positifs et plus intenses sur le plan affectif. Les résultats de l'étude 3 ont apporté des éléments complémentaires sur la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques évoqués par une odeur. L'étude 3 avait pour objectif d'identifier les périodes de vie pour lesquelles l'amorçage olfactif permettait d'augmenter la spécificité des souvenirs. Les résultats de cette étude sont en faveur d'un bénéfice lié à la stimulation olfactive pour l'ensemble des périodes de vie évaluées allant de l'enfance, jusqu'aux cinq dernières années de vie. Dans l'étude 4, nous avons montré que la stimulation olfactive permet d'améliorer la spécificité et le contenu émotionnel lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques mais également lors de l'évocation événements futurs chez les patients avec une maladie d'Alzheimer. A partir de cette quatrième étude, nous avons réalisé une analyse complémentaire permettant d'identifier les composantes phénoménologiques (e.g. reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale et spécificité temporelle), pouvant être améliorées par la stimulation olfactive pour les événements autobiographiques passés et futurs.

Les résultats de ces quatre études seront discutés au cours de trois parties, dédiés aux effets de la stimulation olfactive sur (1) les caractéristiques du rappel de souvenirs autobiographiques (spécificité, expérience subjective, émotions, temps de récupération) ; (2) la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques ; (3) la construction d'événements autobiographiques passés et futurs. Sur la base des résultats obtenus dans les quatre études, nous proposerons également un modèle théorique permettant d'expliquer l'impact de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements autobiographique passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Enfin, nous discuterons du potentiel clinique de ces travaux, notamment pour le développement d'outils de prise en charge des troubles de la mémoire autobiographique.

3.1 La stimulation olfactive améliore la qualité du rappel autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

L'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est souvent associé à la notion de sémantisation des souvenirs. La sémantisation des souvenirs autobiographiques se traduit par une diminution du rappel d'événements épisodiques (évoqueries concernant le contexte spatio-temporel, les perceptions, les pensées), au profit d'un nombre plus important d'événements sémantiques (connaissances générales sur soi) (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). La sémantisation des souvenirs autobiographiques conduit à une diminution de l'expérience subjective lors du rappel de souvenirs autobiographiques avec des difficultés à revivre mentalement le souvenir ou à l'enrichir de détails phénoménologiques (e.g. images mentales visuelles) (El Haj et al., 2016). Plusieurs études suggèrent que les individus avec une maladie d'Alzheimer ont des difficultés à la fois lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, mais également lors de la construction d'événements futurs impliquant le self (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015).

Les odeurs semblent être un indice particulièrement puissant, favorisant le rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques chez l'individu jeune (Chu & Downes, 2000, 2002; Herz et al., 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002; Willander & Larsson, 2006). Dans leur étude, El Haj et al (2017) ont montré les bénéfices liés à l'indication olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Sur la base de ces recherches, notre travail de thèse avait pour objectif d'apporter des connaissances sur les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Nous avons entrepris quatre études permettant d'évaluer l'impact des odeurs sur le rappel de souvenirs autobiographiques chez des individus avec une maladie d'Alzheimer. Les études 1 et 2 avaient pour objectif de mesurer l'impact de la stimulation olfactive sur la qualité du rappel autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Nous avons montré le bénéfice de la stimulation olfactive sur la spécificité (permet de lutter contre la sémantisation des souvenirs en restaurant un contexte spatio-temporel), l'expérience subjective et le contenu émotionnel (intensité et valence) des souvenirs autobiographiques.

3.1.1 La spécificité autobiographique

Un souvenir autobiographique est considéré comme spécifique s'il est situé dans un contexte spatio-temporel précis, et s'il est enrichi de détails phénoménologiques comme les perceptions, les sensations ou les émotions (El Haj et al., 2017). Dans les études 1 et 2, le niveau de spécificité des souvenirs autobiographiques était évalué à l'aide du TEMPau (test épisodique de mémoire du passé lointain autobiographique) (Piolino et al., 2002). Cette échelle a été utilisée à de nombreuses reprises dans l'évaluation de la spécificité autobiographique chez des individus avec une maladie d'Alzheimer (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; El Haj et al., 2017, 2019; El Haj, Fasotti, et al., 2012b; El Haj, Postal, et al., 2012). L'échelle TEMPau prend en compte la spécificité du contenu, la situation spatio-temporelle et le niveau de détails phénoménologiques associé au souvenir. Ainsi, à l'issue du rappel de souvenirs autobiographiques, l'expérimentateur n'accordait aucun point pour une absence de réponse ou pour une information générale sur un thème, un point pour une description vague, sans contexte spatio-temporel, deux points pour un événement générique ou spécifique sans contexte spatio-temporel, trois points pour un événement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel non détaillé et quatre points pour un événement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel détaillé, et enrichi de détails phénoménologiques. En d'autres termes, plus un individu obtenait un score élevé à l'échelle TEMPau, plus le souvenir était considéré comme spécifique.

Dans les études 1 et 2, nous avons comparé les scores au TEMPau d'individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré, à ceux d'individus âgés en bonne santé. L'ensemble des participants était invité à rappeler un souvenir autobiographique de leur choix avec et sans amorce olfactive. Les résultats des deux premières études font état d'une augmentation significative de la spécificité autobiographique, caractérisée par une augmentation des scores au TEMPau, chez les individus avec une maladie d'Alzheimer en condition odorante, en comparaison à une condition non odorante (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Des résultats similaires ont été obtenus chez l'individu jeune (Chu & Downes, 2002), avec une augmentation du nombre de détails contextuels suite à un indicage olfactif, et plus récemment chez les individus avec une maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017).

Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer se traduit par une diminution du nombre de souvenirs épisodiques au profit d'un nombre plus important de souvenirs sémantiques généraux. En augmentant la spécificité et en restituant le souvenir dans son contexte spatio-

temporel d'origine, la stimulation olfactive pourrait permettre de ralentir le phénomène de sémantisation des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Nos deux premières études ont permis de mettre en évidence le bénéfice lié à la stimulation olfactive sur la spécificité autobiographique chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Les paragraphes suivants seront dédiés à l'explication et à l'interprétation de ce phénomène d'un point de vue de la psychologie cognitive et d'un point de vue neuroanatomique.

Sur le plan cognitif, nos résultats peuvent être appréhendés avec l'hypothèse de spécificité de l'encodage (Tulving & Thomson, 1973). Lors de l'encodage d'un souvenir, la trace mnésique est composée de l'information cible, mais également d'informations périphériques sensorielles comme les images mentales, les sons ou encore les odeurs. Lorsque le souvenir est évoqué, la présence d'un élément périphérique associé au souvenir peut agir comme un indice de récupération, permettant d'accéder aux détails centraux du souvenir. Cette hypothèse est supportée par des études montrant l'efficacité des odeurs comme indice de récupération lorsque la même odeur était présente lors des phases d'encodage et de récupération du souvenir (Cann & Ross, 1989 ; Schab, 1990). Néanmoins, l'hypothèse de spécificité de l'encodage est difficilement applicable à nos travaux et de manière plus générale à l'étude de la mémoire autobiographique. En effet, il est difficile, voire impossible de s'assurer que l'odeur présentée au moment de l'évocation du souvenir était présente de manière identique ou similaire lors de l'encodage du souvenir. De plus, dans nos deux premières études, la même odeur était utilisée pour l'ensemble des participants, il est donc peu probable que l'ensemble des participants aient vécu un souvenir associé à une odeur donnée. Dans les études 1 et 2, les participants étaient invités à rappeler un souvenir autobiographique de leur choix, sans lien explicite avec l'odeur présentée. Avec cette méthodologie, il n'est pas possible de contrôler la présence d'une même odeur lors des phases d'encodage et de récupération du souvenir. Dans le cadre de nos travaux, nous pouvons interpréter les effets de la stimulation olfactive sur la spécificité autobiographique dans le cadre du modèle AMAD (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les odeurs sont un indice particulièrement efficace lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques spécifiques en comparaison à d'autres modalités d'indication (Arshamian et al., 2013; Chu & Downes, 2000, 2002; Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002; Larsson et al., 2014). Selon certains auteurs, la supériorité de l'indication olfactif peut être expliquée par la nature automatique de ce type de représentation (El Haj et al., 2017). D'après le modèle AMAD, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est associé à un défaut de mise en place de

stratégies de récupération efficaces basées sur le contrôle exécutif (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Selon ces mêmes auteurs, la stimulation olfactive pourrait permettre aux individus avec une maladie d'Alzheimer de récupérer des souvenirs autobiographiques sur un mode automatique, évitant ainsi le recours aux stratégies de récupération génératives (El Haj et al., 2017). Au sein de la base des connaissances autobiographiques (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), la présence d'un indice sensoriel saillant permettrait de faciliter le processus de reconstruction du souvenir en accédant directement aux connaissances spécifiques d'événements, sans passer par les périodes de vie et les événements généraux. De cette manière, les patients bénéficieraient d'un accès plus direct à des souvenirs autobiographiques précis, et enrichis de détails contextuels et phénoménologiques.

Une autre explication possible des effets de la stimulation olfactive sur la spécificité autobiographique repose sur une architecture cérébrale particulière entre le cortex olfactif et les aires cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique et les émotions (Nieuwenhuys et al., 2007). D'un point de vue neuroanatomique, le bulbe olfactif, dispose d'une proximité unique avec l'amygdale et l'hippocampe, en comparaison à nos autres sens (Aggleton & Brown, 1999; Cahill et al., 1995). En effet, les stimulations issues de nos autres sens sont d'abord traitées par le thalamus, avant d'être analysées plus finement par les cortex associatifs (Plailly et al., 2008; Sabri et al., 2005; Tham et al., 2009). Au contraire, les stimuli olfactifs ne sont pas relayés par le thalamus, mais sont traités directement au sein du complexe amygdalo-hippocampique (Herz, 2016). La présentation d'une odeur activerait directement l'hippocampe, favorisant ainsi la récupération de souvenirs autobiographiques. Cette hypothèse a été confirmée par deux études menées en IRMf, auprès d'individus jeunes (Arshamian et al., 2013; Herz et al., 2004), avec des activations supérieures au sein du lobe temporal médian et l'amygdale, pour les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, plutôt que par des indices visuels. Toutefois, aucune étude n'a pour le moment mis en évidence une augmentation de l'activation du complexe amygdalo-hippocampique lors de l'évocation de souvenirs olfactifs chez l'individu âgé, ou chez l'individu avec une maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, le lobe temporal médian, et en particulier l'hippocampe sont des cibles privilégiées des processus neuropathologiques de la maladie. Malgré l'atrophie hippocampique, il serait intéressant de comparer l'activation cérébrale d'individus avec une maladie d'Alzheimer lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques indicés par une odeur ou par d'autres modalités d'indication. Ce type d'étude pourrait permettre de mieux comprendre les causes sous-jacentes aux bénéfices de la stimulation olfactive sur la spécificité autobiographique dans la maladie d'Alzheimer.

Un autre résultat important concerne la comparaison entre les scores au TEMPau obtenus par les participants contrôles et les participants avec une maladie d'Alzheimer dans la condition non-odorante. Dans les études 1 et 2, nous avons observés des scores de spécificité inférieurs chez les participants avec une maladie d'Alzheimer, en comparaison aux participants âgés contrôles (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Ce résultat apporte des arguments en faveur d'un affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement une sémantisation des souvenirs personnels. Des résultats similaires ont été obtenus dans de précédentes études avec des scores inférieurs à l'échelle TEMPau pour les participants avec une maladie d'Alzheimer, en comparaison à des individus âgés en bonne santé (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; El Haj et al., 2017, 2019; El Haj & Antoine, 2017). Dans la condition odorante, les scores aux TEMPau sont significativement inférieurs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer en comparaison aux individus contrôles (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Ces données suggèrent que, bien que la stimulation olfactive permette d'améliorer les scores de spécificité chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, elle ne permet pas de combler l'écart avec les individus âgés en bonne santé.

Contrairement aux bénéfices de la stimulation olfactive dans la maladie d'Alzheimer, nous n'avons pas constaté d'évolution des scores au TEMPau dans le groupe contrôle. Des résultats similaires ont été rapportés par El Haj et al (2017) avec un effet bénéfique de la stimulation olfactive observé uniquement chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Ce résultat semble pouvoir être expliqué par un effet plafond. En effet, en l'absence de déficit en mémoire autobiographique, les participants contrôles obtenaient des scores élevés au TEMPau dans la condition odorante, mais également dans la condition non odorante, ne permettant pas d'évaluer un éventuel bénéfice lié à la stimulation olfactive.

Pour résumer, nous avons montré que la stimulation olfactive, permet d'augmenter significativement la spécificité autobiographique dans la maladie d'Alzheimer à un stade modéré. Ce résultat représente une perspective clinique importante, car les odeurs pourraient permettre de resituer les souvenirs dans un contexte spatio-temporel précis, et ainsi, participer à la reconstruction d'un récit de vie cohérent. Un autre élément important lors du rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques est l'expérience subjective, assurant la remémoration consciente des événements personnellement vécus (Johnson et al., 1988). Plusieurs études menées auprès d'individus avec une maladie d'Alzheimer ont montré un affaiblissement significatif de l'expérience subjective dans cette pathologie (El Haj et al., 2016; Glachet & El Haj, 2019). Dans les études 1 et 2, nous nous sommes également intéressés aux effets de la

stimulation olfactive sur l'expérience subjective associée aux souvenirs. Les résultats obtenus seront discutés dans la section suivante.

3.1.2 L'expérience subjective associée aux souvenirs autobiographiques

Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, l'expérience subjective associée aux souvenirs autobiographiques est définie comme l'ensemble des images mentales, des détails contextuels, perceptifs et sensoriels contenus dans la base des connaissances autobiographiques (Conway, 2005). Lorsque la mémoire autobiographique est efficiente, l'expérience subjective nous confère un sentiment de reviviscence, et nous permet de voyager mentalement dans le temps. Dans la maladie d'Alzheimer, l'affaiblissement de la capacité à rappeler des souvenirs autobiographiques spécifiques conduit inévitablement à des difficultés à enrichir ces derniers de détails subjectifs ou phénoménologiques (D'Argembeau et al., 2003; El Haj et al., 2016; Irish et al., 2011). Des études menées auprès d'individus jeunes ont montré une augmentation de la vivacité des souvenirs autobiographiques et du voyage mental dans le temps suite à un indiçage olfactif, en comparaison à d'autres modalités d'indiçage (Herz, 2004; Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002; Willander & Larsson, 2006). Toutefois, ces études ne permettent pas d'évaluer l'expérience subjective dans sa globalité en considérant par exemple l'imagerie mentale, le sentiment de reviviscence ou encore l'importance du souvenir au regard du self.

Dans les études 1 et 2, nous avons évalué l'impact de la stimulation olfactive sur l'expérience subjective chez des individus avec une maladie d'Alzheimer et chez des individus âgés contrôles (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Afin de proposer une évaluation plus globale de l'expérience subjective, nous avons utilisé une mesure auto-rapportée, inspirée de celle de Rubin et al (2003) et adaptée en français. Cette échelle présente l'avantage de considérer six composantes de l'expérience subjective (i.e. voyage mental dans le temps, véracité du souvenir, imagerie (visuelle et auditive), émotion, rapport au self (identité), spécificité spatio-temporelle), comprenant chacune deux items. Après l'évocation de souvenirs autobiographiques avec et sans odeur, les participants étaient invités à évaluer leur récit sur chacune des composantes citées précédemment. Dans les études 1 et 2, l'expérience subjective était évaluée avec le score global (/48) obtenu en additionnant les scores à l'ensemble des items de l'échelle.

Les résultats des études 1 et 2 sont en faveur d'un bénéfice de la stimulation olfactive sur l'expérience subjective associée aux souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Autrement dit, les participants avec une maladie d'Alzheimer obtenaient des scores plus élevés à l'échelle d'expérience subjective après la stimulation olfactive en comparaison à une situation non odorante. Des résultats similaires ont été obtenus par El Haj et al (2017) avec une augmentation du voyage mental dans le temps suite à un indiçage olfactif. En comparaison aux précédents travaux montrant un bénéfice de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique, nos deux études ont l'avantage de considérer l'expérience subjective dans sa globalité (i.e. voyage mental dans le temps, véracité du souvenir, imagerie, émotion, rapport au self, spécificité spatio-temporelle). Néanmoins, l'expérience subjective étant évaluée comme un score global, il n'est pas possible d'identifier spécifiquement les composantes phénoménologiques sensibles ou non à l'indiçage olfactif.

Dans une étude menée auprès d'individus jeune, Herz et Schooler (2002) ont montré que la stimulation olfactive augmente le sentiment de « retour vers le passé », mais n'aurait pas d'effet sur la vivacité des souvenirs rapportés. Ces résultats suggèrent que la stimulation olfactive pourrait avoir un effet spécifique sur certaines composantes de l'expérience subjectives, mais pas sur d'autres. Dans une étude récente, El Haj et al (2016) ont évalué de manière spécifique différentes composantes de l'expérience subjectives lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude montrent une altération de l'expérience subjective chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, caractérisée par un affaiblissement de la capacité de reviviscence pour les dimensions suivantes : voyage mental dans le temps, remémoration, réalisme, imagerie visuelle et auditive, langage, et la quantité de détails spatio-temporel. En revanche, les participants avec une maladie d'Alzheimer rapportaient un contenu émotionnel et considéraient leurs souvenirs comme plus importants en comparaison aux participants contrôles. Ces deux études suggèrent d'une part que la stimulation olfactive semble agir de manière spécifique sur certaines composantes phénoménologiques (Herz & Schooler, 2002), et d'autre part que la maladie d'Alzheimer est caractérisée par un affaiblissement spécifique de certaines composantes phénoménologiques, alors que d'autres semblent résister d'avantage à l'affaiblissement de la mémoire autobiographique (émotions et importance du souvenir) (El Haj & al., 2016).

Sur la base de ces travaux, nous avons mesuré les effets de la stimulation olfactive sur différentes composantes de l'expérience subjective lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs (étude 4, analyse complémentaire). Dans cette section nous

évoquerons uniquement les résultats concernant les souvenirs autobiographiques. Les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements futurs seront discutés dans la section 3.3. de la discussion. En se basant sur les caractéristiques phénoménologiques évaluées dans l'étude de El Haj et al (2016), nous avons mesuré les effets de la stimulation olfactive sur la reviviscence/ remémoration, le voyage mental dans le temps, la signification personnelle, l'imagerie visuelle, l'imagerie auditive, le langage, la spécificité spatiale et temporelle. Après l'évocation d'un souvenir autobiographique de leur choix, les participants avec une maladie d'Alzheimer et les participants contrôles étaient invités à évaluer leurs récits sur les composantes phénoménologiques citées précédemment, en condition odeur et sans odeur. L'objectif de cette étude était, d'une part, de distinguer les caractéristiques phénoménologiques de la mémoire autobiographique touchées ou préservées dans la maladie d'Alzheimer, et d'autre part, d'évaluer l'impact spécifique de la stimulation olfactive sur les différentes dimensions de l'expérience subjective.

3.1.2.1 Affaiblissement de l'expérience subjective dans la maladie d'Alzheimer

Dans la condition contrôle, les résultats obtenus dans l'étude 4 (analyse complémentaire) font état d'un affaiblissement spécifique de l'expérience subjective dans la maladie d'Alzheimer pour les composantes suivantes : la reviviscence, l'imagerie visuelle, le langage, la spécificité spatiale et la spécificité temporelle. En revanche, les participants avec une maladie d'Alzheimer obtenaient des scores équivalents aux individus contrôles pour le voyage mental dans le temps, la signification personnelle et l'imagerie auditive associée aux souvenirs. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par El Haj et al (2016), et permettent de faire la distinction entre les composantes phénoménologiques altérées et préservées dans la maladie d'Alzheimer lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques. Toutefois, contrairement à l'étude de El Haj et al (2016), nous avons pas retrouvé de diminution du voyage mental dans le temps chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

Comme rapporté dans l'étude de El Haj et al (2016), l'une des composantes phénoménologiques les plus touchée dans la maladie d'Alzheimer est l'imagerie visuelle. Le déficit dans la génération d'images mentales visuelles dans la maladie d'Alzheimer pourrait compromettre la remémoration de souvenirs autobiographiques, en particulier leur caractère

vivace et réaliste (Clark et al., 2012; Rubin et al., 2003; Rubin & Siegler, 2004). En effet, alors que les individus jeunes expérimentent leurs souvenirs comme des films du passé, les individus avec une maladie d'Alzheimer ont tendance à revivre leurs souvenirs de manière figée, sous la forme d'images floues (Irish et al., 2011). La capacité limitée à générer des images mentales visuelles dans la maladie d'Alzheimer pourrait également compromettre l'intégration de l'ensemble des composantes du souvenir autobiographique en un tout cohérent. Dans une étude menée auprès d'individus avec une maladie d'Alzheimer, Hussey, Smolinsky, Piryatinsky, Budson et Ally (2012) ont comparé la capacité des patients à générer des images mentales « visuelles » (objets) et « spatiales ». Les résultats de cette étude montrent un affaiblissement de la capacité des patients à générer des images spatiales, alors que la capacité à générer des images visuelles était préservée. Autrement dit, il existerait une dissociation entre la capacité à générer des images mentales visuelles et spatiales dans la maladie d'Alzheimer. D'après El Haj et al (2016), cette différence pourrait être expliquée par une demande exécutive plus importante lors de la génération d'images spatiales en comparaison aux images visuelles. Selon ces mêmes auteurs, l'affaiblissement de la capacité à générer des images mentales dans la maladie d'Alzheimer pourrait être attribué à une altération de l'imagerie spatiale, nécessitant la manipulation et l'intégration d'images visuelles en une scène autobiographique cohérente.

Les souvenirs autobiographiques sont dominés par les images mentales visuelles (Brewer, 1996; Conway, 2009). Les images mentales autres qu'en modalité visuelle peuvent être présentes lors du rappel de souvenirs autobiographiques, mais moins courantes (Williams et al., 1999). Dans notre étude, nous n'avons pas constaté de différence entre les participants contrôles et les participants avec une maladie d'Alzheimer concernant l'imagerie auditive. Pour l'ensemble des participants, nous avons observé des scores faibles à l'item d'imagerie auditive : « je peux l'entendre dans ma tête », dans la condition olfactive et la condition contrôle. Ce résultat pourrait être expliqué par la rareté des images mentales auditives lors du rappel de souvenirs autobiographiques, y compris lorsque la mémoire autobiographique est efficiente.

Tout comme l'étude de El Haj et al (2016), les résultats de l'étude 4 font état d'une diminution de la capacité de reviviscence chez les individus avec une maladie d'Alzheimer en comparaison aux individus contrôles. Ce phénomène peut être expliqué par le passage de la conscience auto-noétique vers la conscience noétique, caractérisé par un affaiblissement de la capacité à revivre mentalement les souvenirs autobiographiques (Piolino et al., 2003) et exprimé par les patients comme « un sentiment d'avoir déjà vécu cela auparavant » (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015).

De manière similaire, les participants avec une maladie d'Alzheimer avaient des difficultés à situer leurs souvenirs dans le temps et dans l'espace, avec des scores inférieurs aux items de spécificité spatiale : « je suis capable de rappeler où ça s'est passé », et de spécificité temporelle « je suis capable de rappeler à quel moment ça s'est passé », en comparaison aux participants contrôles. Ce résultat est intéressant car il est comparable à l'altération de la spécificité spatio-temporelle observée avec l'échelle TEMPau (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Les difficultés des patients à situer leurs souvenirs dans le temps et dans l'espace sont observées à la fois par l'expérimentateur (échelle TEMPau), mais également par les individus eux-mêmes (mesure auto-rapportée), pouvant être interprété comme une certaine conscience des difficultés à rappeler des souvenirs autobiographiques spécifiques chez les patients. Après avoir discuté de l'affaiblissement de l'expérience subjective lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, la prochaine section sera consacrée aux effets de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des souvenirs autobiographiques.

3.1.2.2 Effets spécifiques de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer

Le second objectif de l'étude 4 (analyse complémentaire) était de proposer une analyse détaillée des effets de la stimulation olfactive sur les différentes composantes de l'expérience subjective/ phénoménologique lors du rappel de souvenirs autobiographiques (i.e. reviviscence/remémoration, le voyage mental dans le temps, la signification personnelle, l'imagerie visuelle, l'imagerie auditive, le langage, la spécificité spatiale et temporelle). Chez les participants avec une maladie d'Alzheimer, les résultats montrent une augmentation significative des scores pour la reviviscence, le voyage mental dans le temps, l'imagerie visuelle et la spécificité temporelle suite à un amorçage olfactif, en comparaison à une condition non-odorante. En revanche, nous n'avons pas constaté de bénéfice lié à la stimulation olfactive sur la signification personnelle, l'imagerie auditive, le langage et la spécificité spatiale.

Contrairement aux précédentes études évaluant l'effet des odeurs sur la vivacité des souvenirs et le « sentiment de retour vers le passé » (Herz & Schooler, 2002), ou encore le voyage mental dans le temps (El Haj et al., 2017), l'étude 4 permet d'identifier précisément les composantes phénoménologiques pouvant être améliorées ou non par un indicage olfactif dans la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, il est intéressant de constater que les composantes

phénoménologiques identifiées comme déficitaires dans la maladie d'Alzheimer bénéficient pour la plupart de l'indiciage olfactif (reviviscence, imagerie visuelle et spécificité temporelle). Autrement dit, l'affaiblissement de l'expérience subjective pourrait être en partie comblée par un indiciage olfactif, en amont du rappel de souvenirs autobiographiques. Il est d'autant plus intéressant de constater que la stimulation olfactive semble particulièrement efficace sur la composante phénoménologique la plus touchée dans la maladie d'Alzheimer : l'imagerie visuelle (El Haj et al., 2016). Dans la condition olfactive, les résultats de l'étude 4 montrent, d'une part que la stimulation olfactive permet d'améliorer l'imagerie visuelle lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, et d'autre part, que ce type de stimulation permet de combler l'écart entre les participants avec une maladie d'Alzheimer et les participants contrôles. Comme nous l'avons vu, la stimulation olfactive permet également d'améliorer la reviviscence et le voyage mental dans le temps, éléments clés lors du rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques. Grâce à la présentation d'une odeur, les individus avec une maladie d'Alzheimer sont d'avantage capables de voyager mentalement dans le temps, leur permettant ainsi de revivre leurs souvenirs tels qu'ils se sont produits, souvent plusieurs années auparavant.

Contrairement aux composantes phénoménologiques citées précédemment (i.e. reviviscence, voyage mental dans le temps, imagerie visuelle, spécificité temporelle), la stimulation olfactive ne semble pas avoir d'impact sur l'imagerie auditive et le langage lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Cette absence d'effet semble pouvoir être expliquée par une proportion moindre d'éléments auditifs, en comparaison à l'imagerie visuelle lors du récit de souvenirs personnels (Williams et al., 1999). De plus, comme nous l'avons vu dans la section 1.2.1., l'imagerie auditive était caractérisée par un effet plancher pour l'ensemble des participants dans la condition contrôle. La présence d'éléments de langage lors du récit de souvenirs autobiographiques était évaluée avec l'item suivant : « moi ou d'autres personnes parlent ». La remémoration d'éléments de langage est majoritairement de nature auditive, il n'est donc pas surprenant que la stimulation olfactive n'ait pas d'effet à la fois sur l'imagerie auditive, mais également sur la remémoration de conversations ou de discours par exemple. Enfin, les résultats de l'analyse complémentaire (étude 4) montrent un bénéfice de l'indiciage olfactif sur la spécificité spatiale, mais pas sur la spécificité temporelle chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Ce résultat est surprenant dans la mesure où la capacité à situer un souvenir personnel dans le temps et dans l'espace sont altérées de manière

équivalente dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2016), on pouvait donc s'attendre à un bénéfice équivalent de la stimulation olfactive sur ces deux composantes.

Pour conclure, notre quatrième étude a permis à la fois d'identifier les composantes phénoménologiques altérées et préservées dans la maladie d'Alzheimer, lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques, et également d'identifier spécifiquement les composantes phénoménologiques pouvant être améliorées ou non par le biais d'un indiçage olfactif. Les bénéfices liés à la stimulation olfactive sur l'expérience phénoménologique pourraient permettre aux individus avec une maladie d'Alzheimer de retourner mentalement dans le passé et de dépasser le simple sentiment de familiarité lors de la remémoration souvenirs personnels. Sur le plan clinique cette quatrième étude pourrait permettre de cibler d'avantage les composantes de la mémoire autobiographiques pouvant être améliorées ou non par le biais des odeurs. Après avoir discuté des effets de la stimulation olfactive sur la spécificité et l'expérience subjective de la mémoire autobiographique, la prochaine section sera consacrée à l'impact des odeurs sur le contenu émotionnel associé au rappel de souvenirs autobiographiques.

3.1.3 Le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques

Dans l'étude 2, nous avons pour objectif d'évaluer les effets de la stimulation olfactive sur le contenu émotionnel des souvenirs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Cet objectif est inspiré des études menées chez l'individus jeunes montrant un bénéfice lié à l'indiçage olfactif sur l'expérience émotionnelle associée aux souvenirs autobiographiques. En comparaison à d'autres modalités d'indiçage (indices visuels et verbaux), la présentation d'une odeur permettait d'augmenter l'intensité émotionnelle des souvenirs rapportés (Herz, 2004; Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002). A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux effets des odeurs sur le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017). Dans cette étude, les participants étaient invités à rappeler un souvenir autobiographique de leur choix, puis d'indiquer sur une échelle de Likert en 5 points si ce souvenir était plus ou moins positif (-2 = très négatif ; 2 = très positif). Les résultats de cette étude sont en faveur d'une augmentation de l'expérience émotionnelle suite à une indiçage olfactif dans la maladie d'Alzheimer.

L'ensemble de ces données suggèrent que les odeurs favorisent le rappel de souvenirs autobiographiques émotionnels. Néanmoins, la plupart d'entre elles se focalisent sur l'intensité

émotionnelle, c'est-à-dire, si le souvenir évoqué est plus ou moins fort émotionnellement. Par ailleurs, aucune de ces études n'a permis de comparer les effets de la stimulation olfactive sur l'intensité et la valence émotionnelle dans la maladie d'Alzheimer. Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, la valence émotionnelle est un élément important à prendre en compte dans la mesure où, dans la population générale, les émotions positives semblent favoriser le rappel d'éléments contextuels et phénoménologiques en comparaison aux émotions négatives (D'Argembeau et al., 2003).

Afin de répondre aux limites citées précédemment, nous avons demandé aux participants de l'étude 2, d'évaluer l'intensité et la valence émotionnelle des souvenirs autobiographiques évoqués avec et sans odeur. Le contenu émotionnel des souvenirs était évalué avec la Self-Assessment Manikin (SAM) (Lang, 1980). A l'issue du rappel de souvenirs les participants avec une maladie d'Alzheimer et les participants contrôles étaient invités à évaluer ces derniers sur échelle de Likert en 5 points, pour l'intensité (1 = absence d'émotion ; 5 = émotion très intense), et pour la valence émotionnelle (1 = très négatif ; 5 = très positif). Afin d'évaluer l'effet des odeurs sur le nombre de souvenirs positifs et négatifs, nous avons appliqué un score de cut-off sur l'échelle de valence émotionnelle, en dessous duquel un souvenir était considéré comme négatif, et au-dessus duquel un souvenir était considéré comme positif. Les résultats de l'étude 2 montrent une augmentation de l'intensité et de la valence émotionnelle suite à un indiçage olfactif pour les participants avec une maladie d'Alzheimer (Glachet & El Haj, 2019). L'analyse des scores de cut-off indique également une augmentation du nombre de souvenirs positifs et une diminution du nombre de souvenirs négatifs en condition olfactive en comparaison à une condition contrôle.

En ce qui concerne l'intensité émotionnelle, les résultats obtenus dans l'étude 2 sont cohérents avec les données de la littérature chez l'individu jeune (Herz, 2004; Herz et al., 2004; Herz & Schooler, 2002) et chez l'individu avec une maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017). Chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, la présentation d'une odeur semble favoriser le rappel de souvenirs à forte charge émotionnelle. De manière générale, les émotions sont considérées comme un élément central des souvenirs autobiographiques indiçés par une odeur (Larsson & Willander, 2009). La capacité des odeurs à favoriser le rappel de souvenirs émotionnels est souvent attribuée à la proximité neuro-anatomique entre le cortex olfactif et les structures impliquées dans la coloration affective des souvenirs (Nieuwenhuys et al., 2007), en particulier l'amygdale et l'hippocampe (Aggleton & Brown, 1999; Cahill et al., 1995). En raison des projections neuro-anatomiques directes entre le bulbe olfactif et les structures

limbiques, les odeurs semblent privilégiées dans leur capacité à évoquer des souvenirs autobiographiques émotionnels. Cette hypothèse est validée par des études en neuro-imagerie, avec une augmentation significative de l'activation du complexe amygdalo-hippocampique pour les souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, en comparaison aux souvenirs indicés par d'autres modalités (Arshamian et al., 2013; Herz et al., 2004). Toutefois, l'hippocampe et l'amygdale sont des cibles privilégiées des processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (Ohnishi, Matsuda, Tabira, Asada, & Uno, 2001). Il est donc difficile de savoir dans quelle mesure les bénéfices liés à la stimulation olfactive sur l'intensité des souvenirs peuvent être attribués à une augmentation de l'activation cérébrale dans ces régions.

En ce qui concerne la valence émotionnelle des souvenirs, les résultats de notre seconde étude montrent une augmentation de la positivité des souvenirs évoqués par une odeur, en comparaison à une condition non odorante. Il est également intéressant de constater que la stimulation olfactive permet à la fois d'augmenter le nombre de souvenirs positifs, mais également de diminuer le nombre de souvenirs négatifs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Ce résultat ouvre une perspective clinique importante puisque la stimulation olfactive pourrait permettre aux patients de se focaliser sur des événements de vie positifs. De cette manière, elle pourrait permettre de diminuer la symptomatologie dépressive. En effet, la dépression touche environ 50% des individus avec une maladie d'Alzheimer (Tschanz et al., 2011), et aurait une influence négative sur le rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques (Schaefer & Philippot, 2005; Williams, 1999). Dans l'étude 2, nous avons effectué des corrélations entre les caractéristiques de la mémoire autobiographique (intensité et valence émotionnelle, expérience subjective, spécificité) et les scores de dépression pour les participants avec une maladie d'Alzheimer. Dans la condition olfactive, les résultats obtenus montrent une corrélation négative entre les scores de dépression et l'intensité, la valence émotionnelle et l'expérience subjective associés aux souvenirs. Autrement dit, plus les scores de dépression étaient élevés, plus les individus avaient tendance à rappeler des souvenirs à valence émotionnelle négative et avec une expérience subjective moindre. Toutefois, malgré l'association entre les scores de dépression et les caractéristiques phénoménologiques des souvenirs, les patients avec une maladie d'Alzheimer bénéficiaient de la stimulation olfactive, avec une augmentation des scores pour ces composantes, en comparaison à une condition contrôles. Il est important de noter que bien que la dépression soit courante dans la maladie d'Alzheimer, les participants de notre étude obtenaient des scores de dépression relativement faibles, et nous n'avons pas observé de différence significative avec les individus contrôles. De

ce fait, il serait intéressant de comparer un groupe d'individus avec une maladie d'Alzheimer avec un faible score de dépression, à un groupe avec un haut score de dépression afin de savoir si la symptomatologie dépressive peut interférer avec les effets de la stimulation olfactive lors du rappel de souvenirs autobiographiques. Il serait également pertinent de comparer les scores de dépression avant et après l'évocation de souvenirs olfactifs afin de constater ou non une amélioration de la symptomatologie dépressive grâce à la stimulation olfactive.

Dans la condition contrôle, impliquant le rappel de souvenirs autobiographique sans odeur, nous avons observé des scores similaires entre les participants contrôles et les participants avec une maladie d'Alzheimer pour l'intensité et la valence émotionnelle. À notre connaissance, seules trois études ont évalué le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (Addis et al., 2009; El Haj et al., 2016; Irish et al., 2011). Dans ces études, les participants étaient invités à évaluer le contenu des souvenirs autobiographiques sur différentes caractéristiques phénoménologiques. Contrairement aux autres caractéristiques phénoménologiques, les émotions associées aux souvenirs autobiographiques semblaient préservées. Tout comme les résultats obtenus dans notre étude, le contenu émotionnel des souvenirs était équivalent entre les participants contrôles et les participants avec une maladie d'Alzheimer (Addis et al., 2009; Irish et al., 2011), voire même supérieur chez les individus avec une maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2016). En d'autres termes, malgré l'affaiblissement de la mémoire autobiographique, l'expérience émotionnelle associée aux souvenirs semble toujours accessible. Ce résultat nous suggère l'hypothèse d'un mécanisme particulier lors du rappel de souvenirs autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. La supériorité des éléments émotionnels lors du rappel pourrait permettre de combler en partie les difficultés des patients à enrichir les souvenirs de détails contextuels et phénoménologiques. Plus particulièrement, les émotions pourraient permettre, dans une certaine mesure, d'assurer une certaine reviviscence de l'événement, bien que les détails du souvenir restent inaccessibles.

Notre seconde étude présente l'avantage de mesurer les effets de la stimulation olfactive sur l'intensité et la valence émotionnelle. Toutefois, ces résultats ont été obtenus uniquement à l'aide de mesures auto-rapportées. Dans une prochaine étude, il serait intéressant de comparer les résultats obtenus avec la mesure auto-rapportées à des mesures plus « objectives », comme le rythme cardiaque ou l'activité électrodermale. De cette manière, il serait possible de différencier les émotions ressenties par les participants lors de l'évocation de souvenirs olfactifs, et les émotions vécues sur le plan physiologique.

Pour résumer, la stimulation olfactive permet d'augmenter l'intensité émotionnelle des souvenirs personnels dans la maladie d'Alzheimer. Plus intéressant encore, ce type d'indiciage semble pouvoir diminuer la proportion de souvenirs négatifs et augmenter la proportion de souvenirs positifs. La stimulation olfactive pourrait donc permettre aux individus avec une maladie d'Alzheimer de se focaliser sur des événements de vie positifs, et de maintenir une image de soi positive. Après avoir montré les bénéfices de la stimulation olfactive sur la spécificité, l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs autobiographiques, nous nous sommes intéressés à l'effet des odeurs sur le temps de récupération des souvenirs.

3.1.4 Le temps de récupération des souvenirs autobiographiques

Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, les odeurs semblent être un indice particulièrement efficace lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques, favorisant la mise en place de stratégies de récupération automatiques (El Haj et al., 2017). En raison de leurs propriétés phénoménologiques particulières, nous nous sommes focalisés sur la récupération de souvenirs indicés par une odeur, afin de faciliter l'accès direct aux souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

La nature automatique des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur a été mise en évidence par des temps de récupération inférieurs en comparaison à des souvenirs volontaires (Schlagman & Kvavilashvili, 2008), ou encore à des souvenirs évoqués par d'autres modalités d'indiciage, comme la musique (El Haj et al., 2017). Dans l'étude 1, nous nous sommes intéressés aux temps de récupération des souvenirs autobiographiques dans une condition odorante et dans une condition non-odorante. Dans une procédure inspirée de celle de El Haj et al (2017) nous avons mesuré le temps (en secondes) entre la fin de l'administration de la consigne du rappel de souvenirs autobiographiques et le début du récit. Nous avons ensuite comparé les temps de récupération obtenus pour les souvenirs évoqués avec un indice olfactive, ou sans odeur (Glachet et al., 2018).

Dans la condition non-odorante, nous avons observé des temps de récupération supérieurs chez les participants Alzheimer, en comparaison aux participants contrôles. Ce premier résultat peut être interprété dans le cadre du modèle AMAD (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Dans ce modèle, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer est interprété par un défaut de mise en place de

stratégies de récupération efficaces, basées sur le contrôle exécutif. Les individus avec une maladie d'Alzheimer auraient donc besoin de davantage de temps pour initier la récupération du souvenir au sein de la base des connaissances autobiographiques. L'allongement des temps de récupération chez les individus avec une maladie d'Alzheimer semble donc refléter l'inefficacité des stratégies de récupération mises en place par les participants.

Comme attendu, les résultats de l'étude 1 montrent une diminution du temps de récupération des souvenirs autobiographiques suite à un indiçage olfactif en comparaison à la condition contrôle, et ce pour l'ensemble des participants. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de El Haj et al (2017) avec une diminution des temps de récupération pour les souvenirs évoqués par une odeur en comparaison à des souvenirs évoqués sans odeur, ou par une musique. L'ensemble de ces résultats apporte des arguments en faveur de la nature automatique des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur, y compris lorsque la mémoire autobiographique est altérée.

Le bénéfice de la stimulation olfactive sur le temps de récupération des souvenirs autobiographiques peut être interprété comme la capacité des odeurs à moduler les stratégies de récupération du souvenir. D'après Conway (2005), il est possible de distinguer deux stratégies de récupération des souvenirs autobiographiques : la récupération automatique et la récupération générative. La récupération générative du souvenir est considérée comme un processus stratégique et long, impliquant les mécanismes de contrôle exécutif. Au contraire, la récupération automatique permet de passer outre le contrôle exécutif dans le but de créer des associations directes au sein de la base des connaissances autobiographiques, et serait fréquemment activée en réponse à des indices sensoriels présents dans l'environnement (Conway, 2005). Ainsi, la présentation d'une odeur pourrait favoriser la mise en place d'une stratégie de récupération automatique, plutôt que générative, caractérisée par une diminution du temps de récupération du souvenir. L'utilisation de ce type de stimulation est particulièrement pertinente dans la maladie d'Alzheimer, associée à des difficultés lors de la récupération de souvenirs autobiographiques selon un mode génératif. La stimulation olfactive pourrait permettre de passer outre le contrôle exécutif impliqué dans la mise en place de stratégies génératives, favorisant ainsi un accès plus direct au souvenirs spécifiques dans la base des connaissances autobiographiques.

Au cours de cette première section, nous avons discuté des effets de la stimulation olfactive sur les différentes caractéristiques associées au rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la stimulation olfactive permet d'augmenter la spécificité,

l'expérience subjective et le contenu émotionnel des souvenirs. La présentation d'une odeur permet également de diminuer le temps de récupération des souvenirs dans la maladie d'Alzheimer. Ces résultats représentent une perspective clinique importante car les odeurs pourraient être associées à prises en charge basées sur la réminiscence autobiographique, permettant d'augmenter la qualité du rappel de souvenirs autobiographiques, et de resituer ces derniers dans une histoire de vie cohérente au regard du self actuel.

Dans les études 1 et 2, le rappel de souvenirs autobiographiques était libre, sans être associé à un thème ou à une période de vie en particulier. Plusieurs études suggèrent que la maladie d'Alzheimer affecte le rappel de souvenirs récents, alors que les souvenirs anciens seraient relativement préservés, au moins dans les premiers stades de la maladie (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011). Il est donc légitime de se demander si la stimulation olfactive est efficace pour l'ensemble des périodes de vie, ou seulement pour les souvenirs anciens ? Dans l'étude 3, nous nous sommes intéressés à l'effet des odeurs sur la spécificité des souvenirs autobiographiques sur une perspective de vie entière. Pour ce faire, nous avons évalué la spécificité autobiographique suite à un indiçage olfactif, pour des souvenirs liés à l'enfance, à l'âge adulte et concernant les cinq dernières années de vie. De manière générale, cette étude vise à apporter des informations sur la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques indicés par une odeur. Les résultats obtenus dans cette étude seront discutés dans la prochaine section.

3.2 La stimulation olfactive améliore le rappel de souvenirs autobiographiques récents et anciens dans la maladie d'Alzheimer

La mémoire autobiographique contient l'ensemble de nos souvenirs personnels, depuis notre enfance, jusqu'aux événements les plus récents. Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, l'ensemble de nos souvenirs personnels ne sont pas récupérés de manière équivalente en fonction de la période de vie à laquelle ils appartiennent (Rubin, 1986). Ainsi, les souvenirs situés entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte seraient plus facilement récupérés, car plus importants pour la construction et le maintien du sentiment

d'identité (pic de réminiscence), alors que nos tous premiers souvenirs seraient moins accessibles, car incompatibles avec le self adulte (amnésie infantile) (Howe et al., 2003).

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une amnésie rétrograde (incapacité à former de nouveaux souvenirs) et antérograde (incapacité à récupérer des faits anciens). Dans cette pathologie, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique semble moduler la fonction de rétention avec un meilleur rappel des faits anciens en comparaison aux événements de vie récents (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009). Ainsi, les difficultés à se remémorer des événements récents ont des conséquences sur le sentiment d'identité des patients, avec un défaut de mise à jour du self au regard des nouveaux événements de vie (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015).

Dans les études 1 et 2, nous avons montré que la stimulation olfactive permet d'améliorer différentes caractéristiques de la mémoire autobiographique en comparaison à une condition non-odorante (Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Toutefois, le rappel de souvenirs autobiographiques était libre, sans contrainte liée à une période de vie spécifique. Dans l'étude 3, notre objectif était d'évaluer les effets de la stimulation olfactive sur la spécificité des souvenirs autobiographiques sur une perspective de vie entière. En d'autres termes, il s'agit de savoir si les bénéfices liés à la stimulation olfactive sont équivalents pour les souvenirs autobiographiques récents et anciens.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons demandé à des participants avec une maladie d'Alzheimer et à des participants âgés en bonne santé, d'évoquer deux souvenirs autobiographiques appartenant à l'enfance, à l'âge adulte et concernant les cinq dernières années de vie. Afin d'évaluer l'efficacité de la stimulation olfactive, nous avons mesuré la spécificité des souvenirs autobiographiques avec et sans odeur, ainsi que le nombre de souvenirs autobiographiques (/2), pour chacune des périodes de vie. La spécificité autobiographique était évaluée avec l'échelle TEMPau (Piolino et al., 2002). Ainsi, à l'issue du rappel de souvenirs autobiographiques, l'expérimentateur n'accordait aucun point pour une absence de réponse ou pour une information générale sur un thème, un point pour une description vague, sans contexte spatio-temporel, deux points pour un événement générique ou spécifique sans contexte spatio-temporel, trois points pour un événement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel non détaillé et quatre points pour un événement spécifique situé dans un contexte spatio-temporel détaillé, et enrichis de détails phénoménologiques. Le nombre de souvenirs autobiographique était déterminé en fonction du score à l'échelle de spécificité. Le récit était considéré comme un souvenir autobiographique s'il était associé un score

minimum de 1 point à l'échelle TEMPau (Piolino et al., 2002). Nous nous attendions à une augmentation de la spécificité autobiographique et du nombre de souvenirs (/2) pour les souvenirs récents et anciens. Les résultats de l'étude 3 montrent une augmentation de la spécificité et du nombre de souvenirs autobiographiques en condition odeur pour l'ensemble des périodes de vie explorées. Autrement dit, la stimulation olfactive permet d'augmenter le rappel de souvenirs liés à l'enfance, à l'âge adulte, mais également le rappel de faits récents dans la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats permettent de répliquer les précédentes études montrant une augmentation de la spécificité autobiographique dans la maladie d'Alzheimer suite à un indiçage olfactif (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet & El Haj, 2019). Cette nouvelle étude permet d'étendre ces résultats sur une perspective de vie entière. Bien que la maladie d'Alzheimer soit associée à des difficultés plus importantes dans la récupération de faits récents en comparaison aux souvenirs anciens (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Muireann Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009), la stimulation olfactive semble avoir un impact positif à la fois sur le rappel de faits récents et anciens. Ces résultats ouvrent une perspective clinique importante dans la mesure où la stimulation olfactive pourrait permettre de ralentir le phénomène d'amnésie rétrograde et antérograde dans la maladie d'Alzheimer (Glachet et al., 2019). La stimulation olfactive pourrait également permettre de restaurer une certaine temporalité dans l'histoire de vie en favorisant le rappel de souvenirs spécifiques pour l'ensemble des périodes de vie.

Les difficultés lors du rappel de souvenirs autobiographiques récents ont des conséquences sur l'identité des patients. Plus particulièrement, en raison de l'amnésie rétrograde, les individus avec une maladie d'Alzheimer ont des difficultés à mettre à jour le self au regard des nouveaux événements de vie (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). En favorisant le rappel de souvenirs autobiographiques récents et anciens, la stimulation olfactive pourrait également permettre de lutter contre la diminution du sentiment d'identité dans cette pathologie. Dans l'étude 3 nous n'avons pas évalué les liens entre la génération de faits récents et ancien et le self. Dans une prochaine étude, il serait intéressant d'évaluer les liens entre les souvenirs récents et anciens indicés par une odeur et la capacité des individus à mettre à jour le self.

Dans l'étude 3, les résultats obtenus sont en faveur d'une distribution temporelle similaire lors du rappel de souvenirs autobiographiques avec et sans odeur. Autrement dit, les souvenirs autobiographiques rapportés dans la condition odeur et dans la condition non-

odorante étaient plus spécifiques et plus nombreux pour la période de l'âge adulte que pour les souvenirs liés à l'enfance, eux-mêmes plus nombreux que les souvenirs concernant les cinq dernières années de vie. Le gradient temporel observé dans notre étude reflète l'asymétrie entre le rappel de souvenirs récents et anciens dans la maladie d'Alzheimer, avec un meilleur rappel pour les événements de vie anciens (Greene et al., 1995; Hou et al., 2005; Irish et al., 2011; Ivanoiu et al., 2006a; Leyhe et al., 2009). Selon Mograbi et Morris (2009), les difficultés des patients à mettre à jour leurs connaissances personnelles pourrait être lié à des difficultés lors du rappel de souvenirs autobiographiques récents. L'asymétrie entre le rappel de faits récents et anciens dans la maladie d'Alzheimer pourrait ainsi contribuer au maintien d'une image de soi dépassée. Les résultats de l'étude 3 montrent un meilleur rappel (souvenirs plus spécifiques) pour les souvenirs liés à l'âge adulte, en comparaison aux faits récents et anciens chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Ces résultats sont cohérents avec le pic de réminiscence (Rubin, 2005), caractérisé par un meilleur rappel des souvenirs d'événements situés entre 10 et 30 ans en raison de leur importance dans la construction et le maintien du sentiment d'identité. Selon le modèle AMAD (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015), le pic de réminiscence observé chez les individus avec une maladie d'Alzheimer, permet de récupérer préférentiellement des événements significatifs au regard de l'histoire de vie. Cette hypothèse est supportée par les données empiriques suggérant que la majorité des souvenirs autobiographiques rapportés par les individus avec une maladie d'Alzheimer, appartiennent au pic de réminiscence (El Haj, Antoine, Nandrino, Gély-Nargeot, et al., 2015; Martinelli et al., 2013). L'ensemble de ces résultats suggèrent que les souvenirs autobiographiques rapportés par les patients suivent un gradient temporel caractérisé par un meilleur rappel des souvenirs appartenant au pic de réminiscence en comparaison aux souvenirs liés à l'enfance ou encore aux souvenirs d'événements récents. Ce gradient temporel est identique pour les souvenirs évoqués avec une stimulation olfactive et sans odeur. Autrement dit, bien que la stimulation olfactive permette d'améliorer la spécificité autobiographique pour les souvenirs récents et anciens, elle ne semble pas avoir d'impact sur le gradient temporel observé lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction théorique, la présence d'un gradient temporel lors de la récupération de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer est toujours débattue. Dans leur étude, Meeter et al (2006) suggèrent que la présence d'un tel gradient ne serait pas le reflet d'une progression de l'amnésie rétrograde, mais serait plutôt expliqué par une contamination de l'amnésie antérograde pour les dernières années de vie. En

d'autres termes, les difficultés des patients à récupérer des événements de vie récents, ne seraient pas expliquées par une disparition progressive de ces représentations, mais plutôt par des difficultés à encoder de nouveaux souvenirs pour les événements les plus récents. Afin de tester cette hypothèse, Meeter et al (2006) ont comparé la présence d'un gradient temporel de Ribot, en considérant l'ensemble des périodes de vie, ou en faisant l'impasse sur les dernières années (les plus susceptibles d'être contaminées par l'amnésie antérograde). Les résultats montrent une disparition du gradient temporel de Ribot lorsque les événements de vie les plus récents ne sont pas pris en compte. Ces résultats sont en faveur d'une contamination de l'amnésie antérograde pour les dernières années de vie, plutôt que par une disparition progressive des souvenirs les plus récents vers les souvenirs anciens. Dans notre étude, les résultats obtenus chez les individus avec une maladie d'Alzheimer vont dans le sens d'un gradient temporel de Ribot. Toutefois, les événements de vie récents concernaient les cinq dernières années de vie, période pendant laquelle la maladie d'Alzheimer était déjà présente. Il est donc possible que la présence d'un gradient temporel soit d'avantage lié à l'amnésie antérograde plutôt qu'à une amnésie rétrograde touchant d'avantage les souvenirs récents en comparaison aux souvenirs de l'âge adulte, ou de l'enfance. Afin de contrôler cet effet, il serait intéressant de répliquer cette étude en comparant d'avantage de périodes de vie.

Contrairement aux individus avec une maladie d'Alzheimer, les participants contrôles ne bénéficient pas de la stimulation olfactive pour la spécificité et le nombre de souvenirs autobiographiques, pour aucune des périodes de vie évaluées. Comme nous l'avons vu dans les deux premières études, la spécificité autobiographique est évaluée à l'aide du score à l'échelle TEMPau. Les participants contrôles n'ayant aucun mal à récupérer un souvenir autobiographique spécifique obtenaient des scores élevés à l'échelle TEMPau. L'absence d'effet de la stimulation olfactive chez les participants contrôles peut donc être attribuée à un effet plafond, ne permettant pas de constater ou non un bénéfice lié à la stimulation olfactive. Le nombre de souvenirs autobiographiques était calculé en fonction du score au TEMPau. Ainsi, un souvenir était considéré comme autobiographique si le score au TEMPau était au minimum de 1 point, 0 point étant attribué pour une absence de réponse ou une information générale portant sur un thème. De la même manière que pour le score de spécificité, les individus contrôles n'avaient aucune difficulté à évoquer deux souvenirs autobiographiques pour chacun des périodes de vie, que ce soit en condition odeur ou sans odeur. Ainsi, la majorité des individus contrôles obtenaient le score maximum (2 points) pour l'ensemble des souvenirs

rapportés dans la condition odeur et sans odeur, ne permettant pas d'évaluer un éventuel bénéfice lié à la stimulation olfactive.

Contrairement aux individus avec une maladie d'Alzheimer, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les souvenirs liés à l'enfance, les souvenirs liés à l'âge adulte, et les souvenirs récents pour la spécificité et le nombre de souvenirs autobiographiques chez les participants contrôles. Ces résultats suggèrent une absence de gradient temporel chez ces participants, ainsi qu'une absence d'effet du pic de réminiscence.

Pour conclure, cette troisième étude apporte deux éléments importants, d'une part la stimulation olfactive permet d'améliorer la spécificité des souvenirs autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer pour l'ensemble des périodes de vie, et d'autre part, la stimulation olfactive ne semble pas avoir d'impact sur le gradient temporel en faveur d'un meilleur rappel des faits anciens en comparaison aux faits récents dans la maladie d'Alzheimer. Sur le plan clinique, la stimulation olfactive pourrait être utilisée dans le cadre de thérapies de réminiscence afin de faciliter le rappel de souvenirs récents et anciens, et ainsi restaurer une temporalité dans l'histoire de vie des patients. Nos trois premières études ont permis d'apporter des éléments concernant les bénéfices liés à la stimulation olfactive sur le contenu de la mémoire autobiographique et sur la distribution temporelle des souvenirs dans la maladie d'Alzheimer. Dans une quatrième étude, nous avons comparé les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats obtenus dans cette étude seront discutés dans la prochaine section.

3.3 La stimulation olfactive facilite la génération d'événements autobiographiques futurs dans la maladie d'Alzheimer

Le voyage mental dans le temps implique la capacité à revivre nos expériences passées de manière consciente, et d'utiliser ces représentations afin de se projeter dans le futur (Suddendorf & Corballis, 1997; Wheeler et al., 1997). Cette conception théorique est supportée par l'existence de mécanisme cognitifs (Addis et al., 2007; D'Argembeau et al., 2012), et de substrats neuronaux communs (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard et al., 2012a), lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs. Dans la maladie d'Alzheimer,

des études récentes suggèrent que le déclin observé lors de la récupération de souvenirs autobiographiques est également présent lors de l'évocation d'événements futurs impliquant le self (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Moustafa & El Haj, 2018a). Autrement dit, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des similarités entre l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015).

L'étude 4 avait pour objectif d'évaluer les effets de la stimulation olfactive lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs. En raison des mécanismes communs lors de l'évocation de ces deux types d'événements, et des effets bénéfiques de la stimulation olfactive lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019; Glachet & El Haj, 2019), nous faisons l'hypothèse d'un effet positif de la stimulation olfactive sur différentes caractéristiques autobiographiques passées et futures.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons demandé à des participants avec une maladie d'Alzheimer et à des participants âgés en bonne santé d'évoquer un souvenir autobiographique et d'imaginer un événement futur dans une condition odorante et dans une condition non-odorante. Nous avons évalué les effets de la stimulation olfactive sur la spécificité, le contenu émotionnel (intensité et valence), et sur le temps de récupération/ construction associés à l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs. Dans une analyse complémentaire (étude 4), nous nous sommes intéressés aux effets de la stimulation olfactive sur l'expérience phénoménologique associée aux événements futurs. Nous avons ainsi demandé aux participants de l'étude 4 d'évaluer les événements autobiographiques passés et futurs sur différentes composantes phénoménologiques (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale et spécificité temporelle). Pour finir, nous avons analysé spécifiquement les effets de la stimulation olfactive sur chacune des composantes phénoménologiques évoquées, pour les événements autobiographiques passés et futurs.

Afin d'apporter davantage de clarté, la section 3.3. de la discussion sera divisée en trois parties, l'une consacrée à la comparaison entre le rappel d'événements autobiographiques et la génération d'événements futurs dans la maladie d'Alzheimer, la seconde sera consacrée aux effets de la stimulation olfactive sur la spécificité, le contenu émotionnel et le temps de récupération/ construction des événements passés et futurs, et la dernière traitera spécifiquement de l'impact de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des événements autobiographiques passés et futurs.

3.3.1 Similarités entre la génération d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer

Bien que l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer ait fait l'objet de nombreuses recherches, peu d'études se sont intéressées à la capacité des patients à générer des scénarios futurs impliquant le self. Toutefois, l'ensemble de ces études sont en faveur d'une atteinte touchant à la fois le rappel de souvenirs autobiographiques, mais également la capacité à se projeter mentalement dans le futur (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Moustafa & El Haj, 2018). Les résultats de l'étude 4 suggèrent également un déficit lors de la génération d'événements autobiographiques futurs dans la maladie d'Alzheimer. En comparaison aux individus contrôles, les participants avec une maladie d'Alzheimer obtenaient des scores de spécificité inférieurs dans la condition non-odorante et dans la condition odorante. Tout comme les précédentes études (Addis et al., 2009; El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015; Moustafa & El Haj, 2018), l'affaiblissement des performances autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer était observée à la fois pour les événements autobiographiques passés et futurs.

L'affaiblissement de la capacité à générer des événements futurs spécifiques dans la maladie d'Alzheimer peut être interprété dans le cadre de la « constructive episodic simulation hypothesis » (Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007). Selon cette conception, les événements autobiographiques futurs sont construits à partir des informations disponibles au sein de la mémoire épisodique. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une détérioration sévère des capacités en mémoire épisodique, ayant pour conséquence une diminution des informations autobiographiques disponibles. En raison de ce déficit, les individus avec une maladie d'Alzheimer auraient des difficultés à extraire des informations en mémoire épisodique et à les utiliser pour construire des scénarios futurs cohérents et détaillés. Les difficultés à récupérer des événements de vie spécifiques auraient donc des conséquences sur la capacité des patients à enrichir les scénarios futurs de détails contextuels et phénoménologiques. Cette interprétation pourrait permettre d'expliquer pourquoi les participants avec une maladie d'Alzheimer obtenaient des scores de spécificité inférieurs aux participants contrôles lors de la génération d'événements autobiographiques futurs. Les difficultés à se projeter dans le futur pourraient également être mises en lien avec l'atrophie hippocampique dans la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études ont permis de faire le lien entre la neurodégénération de l'hippocampe et le déclin des performances mnésiques dans cette pathologie (Gilboa et al.,

2005; Pennanen et al., 2004). Toutefois, Addis et al (2009) suggèrent que l'hippocampe aurait un rôle à la fois lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, mais également lors de la génération d'événements futurs. L'hippocampe étant une cible privilégiée des processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer, il n'est donc pas surprenant que nos participants aient des difficultés à produire des scénarios futurs spécifiques.

En ce qui concerne l'intensité et la valence émotionnelle, les résultats de l'étude 4 nous indiquent une préservation du contenu émotionnel associé aux événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Autrement dit, les deux groupes de participants rapportaient une intensité et une valence émotionnelle similaire pour les deux types d'événements. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes études montrant une préservation des aspects émotionnels lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, contrairement aux détails contextuels et phénoménologiques. En considérant l'hypothèse selon laquelle les scénarios futurs sont construits à partir des informations disponibles en mémoire (Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007), la préservation du contenu émotionnel associé aux souvenirs autobiographiques pourrait permettre aux patients d'apporter une tonalité affective aux événements futurs, bien que ces derniers restent vagues et généraux. Pour résumer, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des difficultés à générer des scénarios futurs spécifiques et enrichis de détails contextuels, alors que les aspects émotionnels restent préservés. Des résultats identiques ont été obtenus lors du rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer (Glachet & El Haj, 2019). Notre quatrième étude apporte donc des arguments en faveur d'une similarité entre l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer.

3.3.2 Effets de la stimulation olfactive sur la spécificité, le contenu émotionnel et le temps de récupération/ construction des événements autobiographiques passés et futurs

Plusieurs études ont montré que la stimulation olfactive permet d'améliorer le rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, avec une augmentation de la spécificité, de l'intensité émotionnelle et du nombre de souvenirs positifs, ainsi qu'une diminution du temps de récupération, en comparaison à une condition non-odorante (El Haj et al., 2017; Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019; Glachet & El Haj, 2019). Notre quatrième

étude est la première à démontrer un bénéfice lié à la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements autobiographiques futurs dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, en comparaison à une condition non-odorante, la génération d'événements futurs évoqués par une odeur est caractérisée par une augmentation de la spécificité et du contenu émotionnel (intensité et valence). Toutefois, contrairement à la mémoire autobiographique, la stimulation olfactive ne permettait pas de diminuer le temps de construction des événements futurs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu, la « constructive episodic simulation hypothesis » (Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007) suggère que la construction d'événements futurs repose sur les informations disponibles en mémoire épisodique. La maladie d'Alzheimer étant caractérisée par un déclin de la mémoire épisodique, les difficultés lors de la construction d'événements futurs peuvent être attribuées au manque d'informations disponibles dans la mémoire épisodique. En se référant à cette hypothèse, il est possible que la stimulation olfactive favorise l'accès aux détails contextuels et phénoménologiques des souvenirs, facilitant ainsi la construction d'événements futurs spécifiques. Cette hypothèse pourrait expliquer l'augmentation des scores de spécificité pour les événements futurs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer suite à un amorçage olfactif.

Comme pour la mémoire autobiographique, la stimulation olfactive permet d'augmenter le contenu émotionnel lors de l'évocation d'événements futurs. Les participants avec une maladie d'Alzheimer rapportaient des événements futurs plus intenses et plus positifs suite à un amorçage olfactif, en comparaison à une condition non-odorante. Ces données sont cohérentes avec les précédentes études suggérant que les odeurs sont un vecteur d'émotion puissant en comparaison à d'autres modalités d'indigage, chez l'adulte jeune (Herz, 2004; Herz & Schooler, 2002), et dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017; Glachet & El Haj, 2019). Notre quatrième étude permet d'étendre ces résultats à l'évocation d'événements autobiographiques futurs. Ces résultats sont importants sur le plan clinique car la stimulation olfactive pourrait permettre aux patients d'envisager le futur sur une note plus positive, et favoriser leur sentiment de bien-être. Le rappel de souvenirs autobiographiques à valence émotionnelle positive étant associée à une augmentation du sentiment de bien-être (Fredrickson, 2001), l'évocation d'événements autobiographiques futurs avec une tonalité affective positive pourrait également contribuer au sentiment de bien-être des participants. Dans notre étude nous n'avons pas évalué les liens entre l'évocation de scénarios futurs positifs et le sentiment de bien-être des participants. Dans une prochaine étude, il serait intéressant de

comparer le sentiment de bien-être des participants avant et après l'évocation d'événements futurs indicés par une odeur et sans odeur.

Dans l'étude 4, la stimulation olfactive contribue à diminuer les temps de construction des événements futurs chez les participants contrôles, mais pas chez les participants avec une maladie d'Alzheimer. Ces résultats sont surprenant car la stimulation olfactive permet de diminuer le temps de récupération des souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer, en favorisant la mise en place de stratégies de récupération automatiques (El Haj et al., 2017). En raison des mécanismes cognitifs communs entre l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, nous nous attendions à un bénéfice similaire des odeurs sur la mise en place de stratégies de récupération/ construction efficaces. À notre sens, la construction d'événements autobiographiques futurs est plus complexe que la récupération de souvenirs autobiographiques. Alors que les souvenirs autobiographiques sont associés à un contexte spatio-temporel unique, les événements futurs peuvent être imaginés dans une multitude de contextes. Ainsi, la construction d'événements futurs serait associée à une demande cognitive supérieure afin de sélectionner des éléments contextuels et phénoménologiques, parmi un ensemble de possibles, et de construire un scénario futur cohérent. Ce mécanisme complexe pourrait expliquer pourquoi la stimulation olfactive ne permet pas de faciliter la mise en œuvre de stratégies automatiques lors de la construction d'événements futurs chez les participants avec une maladie d'Alzheimer.

Pour résumer, la stimulation olfactive semble avoir un effet similaire sur les événements autobiographiques passés et futurs concernant la spécificité et le contenu émotionnel. Toutefois, la stimulation olfactive semble avoir un impact positif sur les temps de récupération des souvenirs autobiographiques, mais pas sur le temps nécessaire à la construction de scénarios futurs dans la maladie d'Alzheimer. La prochaine section sera consacrée aux effets de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des événements autobiographiques futurs dans la maladie d'Alzheimer.

3.3.3 Effets de la stimulation olfactive sur la phénoménologie des événements autobiographiques futurs

Dans une analyse complémentaire (étude 4), nous avons pour objectif d'identifier précisément les effets de la stimulation olfactive sur différentes composantes

phénoménologiques (reviviscence, voyage mental dans le temps, signification personnelle, imagerie visuelle, imagerie auditive, langage, spécificité spatiale, spécificité temporelle), lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs. Les participants de l'étude 4 étaient invités à évaluer leurs événements passés et futurs sur les différentes composantes phénoménologiques citées ci-dessus, avec ou sans amorce olfactive. Les résultats de l'analyse complémentaire (étude 4) montrent que la stimulation olfactive améliore la reviviscence, le voyage mental dans le temps, l'imagerie visuelle et la spécificité temporelle lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, nous n'avons pas observé d'effet des odeurs sur la signification personnelle, l'imagerie auditive, langage et la spécificité spatiale. En ce qui concerne les événements futurs, les participants avec une maladie d'Alzheimer rapportaient davantage de voyage mental dans le temps et de spécificité temporelle suite à un indiçage olfactif, mais nous n'avons pas constaté d'évolution pour les autres composantes phénoménologiques.

Tout comme la mémoire autobiographique, ces résultats suggèrent que la stimulation olfactive a un impact spécifique sur certaines composantes phénoménologiques lors de l'évocation d'événements futurs. La comparaison des événements autobiographique passés et futurs nous indique également que la stimulation olfactive agit différemment sur la récupération et sur la construction de détails phénoménologiques. Alors que les odeurs permettent d'augmenter le sentiment de voyage mental dans le temps et l'imagerie visuelle pour les événements autobiographiques passés et futurs, la stimulation olfactive ne contribue pas de la même manière à l'évocation de ces deux types d'événements pour les autres composantes phénoménologiques. De manière générale la stimulation semble avoir un impact plus important lors de la récupération de souvenirs autobiographiques en touchant davantage de composantes phénoménologiques en comparaison à l'évocation d'événements futurs.

Sur le plan théorique, ces résultats sont importants car ils permettent d'identifier précisément les composantes phénoménologiques sensibles à l'indiçage olfactif lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques, mais également lors de la génération de scénarios futurs impliquant le self. L'identification de ces composantes pourrait permettre de cibler d'avantage les prises en charge cliniques visant à maintenir la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Pour conclure, notre quatrième étude nous a permis de différencier les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Nos résultats suggèrent que la stimulation olfactive agit de manière similaire sur la spécificité, et le contenu émotionnel de ces deux types d'événements.

En revanche, la stimulation olfactive ne contribue pas de manière équivalente au temps de récupération/ construction et à la phénoménologie associé aux événements autobiographiques passés et futurs. L'effet différentiel des odeurs sur les événements autobiographiques passés et futurs nous suggèrent l'existence de mécanismes différents lors de la récupération/ construction de ces deux types d'événements. Afin d'illustrer notre propos, la section suivante sera consacrée à la proposition d'un modèle théorique permettant d'expliquer la manière dont les odeurs pourraient agir lors de la récupération de souvenirs autobiographiques et l'évocation d'événements futurs impliquant le self chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

3.4 Modèle théorique des effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer

A partir des données obtenues dans nos quatre études, nous proposons dans cette section un modèle théorique permettant d'expliquer les effets de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer. Le modèle est illustré dans la *figure 7*.

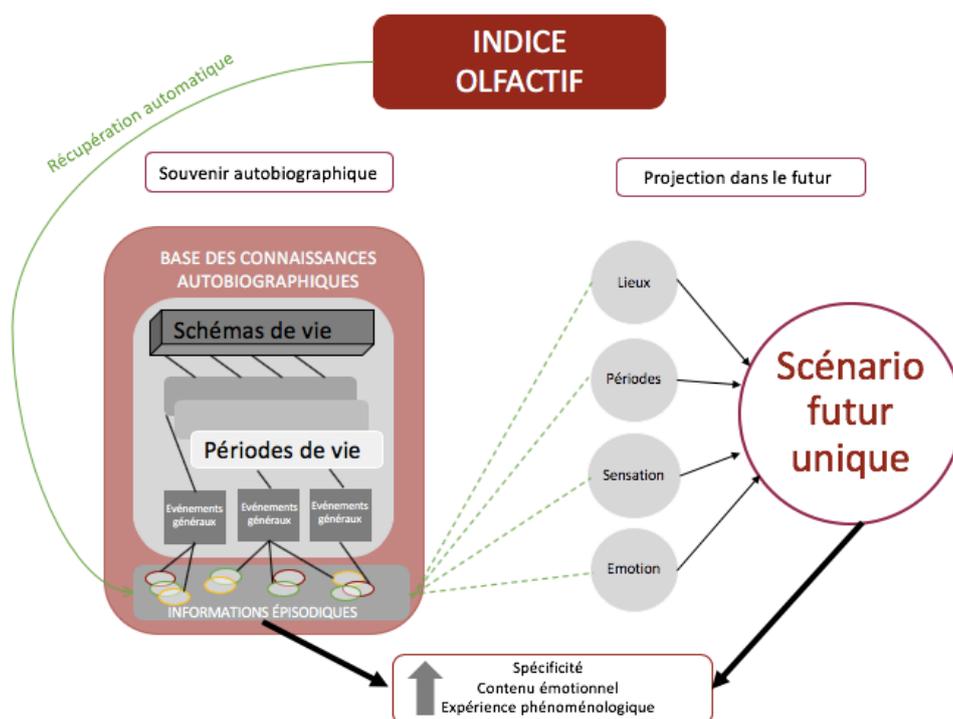


Figure 7. Modèle explicatif des effets de la stimulation olfactive sur l'évocation de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer. La présentation d'un indice olfactif semble favoriser la mise en place de stratégies de récupération automatiques, facilitant l'accès aux souvenirs autobiographiques spécifiques. Les représentations spécifiques en mémoire autobiographiques pourraient être utilisées lors de la construction d'événements autobiographiques futurs. Ainsi les odeurs semblent agir de manière directe sur la mémoire autobiographique et de manière indirecte sur la construction d'événements futurs, en augmentant la quantité d'information disponibles au sein de la base des connaissances autobiographiques.

En ce qui concerne la mémoire autobiographique, les données obtenues dans les études 1 et 2 font état d'une augmentation de la qualité du rappel autobiographique pour la spécificité, l'expérience subjective et le contenu émotionnel. Selon notre modèle, les bénéfices de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer pourraient être expliqués par la mise en place de stratégies de récupération automatique. Contrairement aux stratégies de récupération générative, nécessitant de reconstruire le souvenir en partant des périodes de vie, vers les informations épisodiques, la récupération automatique permet de passer outre les stratégies de récupération complexes, dans le but de créer des associations directes entre les indices et les informations épisodiques, au sein de la base des connaissances autobiographiques (Conway, 2005). Comme le suggère Conway (2005), les stratégies de récupération automatiques sont préférentiellement déclenchées par des indices sensoriels saillants, présents dans l'environnement au moment du rappel. Dans le modèle AMAD (El Haj et al., 2015), l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer pourrait être expliquée par un déficit d'accès aux informations épisodiques, plutôt que par une disparition progressive de ces informations au sein de la base des connaissances autobiographiques. Ainsi, les difficultés observées lors de l'évocation d'événements de vie spécifiques résulteraient d'un défaut de mise en place de stratégies de récupérations efficaces, (El Haj et al., 2015). Sur la base de nos travaux, nous faisons l'hypothèse suivante : les bénéfices liés à la stimulation olfactive seraient liés à la mise en place de stratégies de récupération automatique chez les patients, permettant un accès facilité aux détails contextuels, phénoménologiques et émotionnels lors de la récupération de souvenirs autobiographiques.

Cette hypothèse pourrait permettre d'expliquer l'augmentation des performances en mémoire autobiographique chez les individus avec une maladie d'Alzheimer suite à un indiçage olfactif. Le caractère automatique des souvenirs autobiographiques indiçés par une odeur nous est suggéré par une diminution des temps de récupération du souvenir pour les événements évoqués suite à un amorçage olfactif, en comparaison aux événements évoqués sans odeur.

En ce qui concerne les événements autobiographiques futurs, les résultats de l'étude 4 montrent une augmentation de la spécificité, du contenu émotionnel, et dans une moindre mesure de l'expérience phénoménologique, suite à un indiçage olfactif. En revanche, contrairement aux souvenirs autobiographiques, nous n'avons pas observé de diminution du temps de construction des événements autobiographiques futurs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Ces données suggèrent que la stimulation olfactive permet d'améliorer l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs, mais les mécanismes sous-jacents seraient différents pour ces deux types d'événements. L'absence d'effet de la stimulation olfactive sur le temps nécessaire à la construction de scénarios futurs pourrait être expliqué par la complexité des opérations mises en jeu. Alors que la récupération de souvenirs autobiographiques concerne un événement unique, situé dans un contexte spatio-temporel donné, la projection dans le futur implique une multitude des contextes possibles. L'individu doit alors faire un choix parmi un ensemble de détails contextuels et phénoménologiques possibles, avant de réunir l'ensemble de ces informations pour construire un événement futur cohérent. Ainsi, bien que les événements autobiographiques passés et futurs partagent des substrats neuronaux (Addis et al., 2007; Okuda et al., 2003; Viard, Desgranges, Eustache, & Piolino, 2012) et des mécanismes cognitifs communs (Addis et al., 2007b; D'Argembeau et al., 2012), la construction d'un événement futur impliquant le self est plus complexe, et nécessite obligatoirement la mise en place de stratégies génératives. Contrairement aux souvenirs autobiographiques, l'effet des odeurs sur l'évocation d'événements futurs ne semble donc pas pouvoir être expliquée par la mise en place de stratégies automatiques lors de la construction de ce type d'événement.

De manière alternative, nous proposons l'hypothèse suivante : d'après la « constructive episodic simulation hypothesis » (Addis et al., 2009; Schacter & Addis, 2007), la construction d'un événement futur repose sur les informations disponibles en mémoire épisodique. En d'autres termes, l'évocation d'un événement futur spécifique dépend des informations disponibles en mémoire épisodiques. Ainsi, l'augmentation des performances autobiographiques pour les événements futurs chez les individus avec une maladie d'Alzheimer

pourrait être expliquée, non pas par la mise en place de stratégies automatique lors de l'évocation de ce type d'événement, mais par une augmentation des informations disponibles au sein de la base des connaissances autobiographiques. Pour résumer, la stimulation olfactive faciliterait l'accès aux informations épisodiques de la mémoire autobiographique via une stratégie de récupération automatique. Ces informations seraient ensuite disponibles pour la construction d'un événement futur cohérent.

De manière générale, l'ensemble de nos travaux suggèrent un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur la mémoire et la projection dans le futur chez des individus avec une maladie d'Alzheimer à un stade modéré. A partir des résultats obtenus dans nos quatre études, nous proposons une application clinique de nos travaux, présentée dans la section suivante.

3.5 Ouvertures cliniques

Sur le plan clinique, la maladie d'Alzheimer est associée à un affaiblissement de la mémoire autobiographique, avec des difficultés à récupérer des événements de vie spécifiques (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015; Levine et al., 2002; Pascale Piolino et al., 2006a, 2010a). Face à ce constat, des outils de prise en charge de la mémoire autobiographique ont été développés. Dans l'introduction théorique (1.2.3.), nous avons évoqué l'existence de programmes de réminiscence dont l'objectif est de reconstruire une histoire de vie structurée par le rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques. Dans cette lignée, Lalanne et al (2015) ont créé le programme REMau (« Réminiscence autobiographique »), permettant d'améliorer les performances en mémoire autobiographique chez des individus avec une maladie d'Alzheimer pour les souvenirs épisodiques et sémantiques. Tout comme notre travail de thèse, ce programme est basé sur la conception théorique de la mémoire autobiographique de Conway (2005) et permet de reconstruire l'orientation temporelle, la chronologie des événements, ainsi que les informations et les stratégies permettant d'accéder aux souvenirs d'événements spécifiques. D'autres études se sont intéressées à la présentation d'indices sensoriels pour faciliter l'accès aux souvenirs spécifiques (musiques, odeurs) (Chu & Downes, 2000, 2002; El Haj et al., 2017; Foster & Valentine, 2001; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002). Dans cette lignée, notre travail de thèse apporte des arguments en faveur d'un effet bénéfique de la stimulation olfactive sur le rappel d'événements autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

L'objectif de cette section est de proposer une application concrète de la stimulation olfactive pour la prise en charge de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer, avec l'intégration des odeurs dans le cadre d'un programme de réminiscence autobiographique. Plus spécifiquement, nous proposons de coupler l'utilisation du programme REMau (Lalanne et al., 2015) à la stimulation olfactive. Lors de l'évocation d'événements autobiographiques appartenant à différentes périodes de vie et associé à des thèmes précis, la présentation d'une odeur pourrait faciliter l'accès aux souvenirs autobiographiques spécifiques au sein de la base des connaissances autobiographiques. Cette proposition devra faire l'objet d'une étude expérimentale, afin de vérifier que la stimulation olfactive permet de maximiser l'efficacité du programme REMau lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques chez les individus avec une maladie d'Alzheimer. Concrètement, nous pourrions comparer différentes conditions expérimentales lors du rappel de souvenirs autobiographiques : le programme REMau seul, le programme REMau couplé à la stimulation olfactive et une condition contrôle impliquant le rappel d'informations sémantiques. Ces trois conditions expérimentales devront être administrées au cours de plusieurs séances afin de contrôler leurs effets avant et après les différents programmes de prise en charge de la mémoire autobiographique. Grâce à ces données, il serait possible d'adapter la stimulation olfactive de manière concrète dans le cadre d'une prise en charge de la mémoire autobiographique.

Après avoir proposé une conceptualisation théorique des effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique, ainsi qu'une application clinique concrète de ce type de stimulation, la prochaine section sera consacrée aux limites de ce travail de thèse.

3.6 Limites

Les quatre études présentées dans ce travail de thèse permettent d'apporter des connaissances sur les effets d'une stimulation olfactive sur les différentes composantes de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Bien que ces résultats apportent des éléments en faveur d'un bénéfice lié à la stimulation olfactive sur le contenu de la mémoire autobiographique, la distribution temporelle des souvenirs et la projection dans le futur, nous avons relevé plusieurs limites méthodologiques, ouvrant la voie à de futures études.

Dans nos trois premières études (Glachet et al., 2018; Glachet et al., 2019; Glachet & El Haj, 2019) une seule odeur était proposée à l'ensemble des participants dans la condition

odorante (e.g. chocolat, cannelle et café). Le choix de l'odeur était basé sur la familiarité et l'agrément mis en évidence dans de précédentes études portant sur les souvenirs olfactifs (Chu & Downes, 2002; El Haj et al., 2017; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Rubin et al., 1984). Or, il est probable que l'odeur choisie soit plus à même d'évoquer un souvenir significatif chez tel ou tel patient. Afin de remédier à cette limite, nous avons « personnalisé » l'odeur utilisée dans la condition odorante pour les participants de l'étude 4. Pour ce faire, nous avons sélectionné un panel de sept odeurs, choisies pour être détectées de la même manière chez les participants Alzheimer et les participants contrôles (i.e. citron, orange, herbe, cannelle, chocolat, café, noix de coco, pêche) (Tabert et al., 2005). Le choix de l'odeur ne pouvait pas être basé sur la capacité des patients à identifier le stimulus olfactif. En effet, d'après Herz et Schooler (2002) l'identification de l'odeur génère un traitement sémantique du stimuli olfactif, pouvant interférer avec la mise en place d'une stratégie de récupération automatique. En d'autres termes, si le choix de l'odeur repose sur son identification, il est possible que l'effet observé repose davantage sur le nom de l'odeur (traitement verbal) que sur l'odeur elle-même (traitement olfactif). Afin de contourner cette limite, nous avons décidé d'effectuer le choix du stimulus olfactif sur la capacité des participants à détecter l'odeur (seuil olfactif) et sur la familiarité. Ainsi, l'odeur ayant obtenue le score le plus élevé sur les échelles de seuil olfactif et de familiarité était retenue comme indice pour l'évocation de souvenirs autobiographiques et d'événements futurs dans la condition odorante.

La diminution des capacités olfactives est un symptôme fréquemment associé à la maladie d'Alzheimer (Mesholam et al., 1998). Bien que nous n'ayons pas contrôlé les capacités olfactives de nos participants, la stimulation olfactive semblait avoir un effet bénéfique sur le rappel de souvenirs autobiographiques. Afin d'apporter davantage de contrôle, il serait pertinent d'évaluer les capacités olfactives des participants avec une maladie d'Alzheimer à l'aide d'un test comme le Sniffin'Sticks test (Rumeau, Nguyen, Jankowski., 2016). L'utilisation de ce type de test pourrait permettre de cibler d'avantage l'inclusion des participants et également de savoir si les bénéfices de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique pourraient être supérieurs chez des individus avec des capacités olfactives plus élevées. Une autre limite concerne l'absence d'évaluation de d'antécédents pouvant affecter les capacités olfactives. Par exemple, il serait pertinent de contrôler les antécédents de tabagisme, facteur influençant la sensibilité aux odeurs.

Une autre limite de ce travail de thèse repose sur la mesure employée pour évaluer la spécificité des souvenirs autobiographiques. En particulier, les scores obtenus par les

participants contrôles étaient caractérisés par un effet plafond, ne permettant pas de déterminer une éventuelle augmentation des scores liée aux effets de la stimulation olfactive. Dans de futures études il serait intéressant d'évaluer l'impact de la stimulation lors de la récupération de souvenirs autobiographiques spécifiques à l'aide d'une mesure plus sensible comme la méthode de l'Interview Autobiographique (Levine et al., 2002). Cette méthode permet de mesurer le nombre de détails internes (informations épisodiques liées à l'événement) et externes (information non-épisodiques incluant des détails sémantiques ou des informations concernant des événements étendus, non situés dans le temps et dans l'espace). En plus d'apporter une mesure précise du niveau de détails épisodiques, cette mesure présente également l'avantage de distinguer la proportion d'informations épisodiques et sémantiques au sein d'un même souvenir. La maladie d'Alzheimer étant caractérisée par une sémantisation des souvenirs personnels, (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015), l'utilisation de l'Interview Autobiographique permettrait de faire la distinction entre les effets de la stimulation olfactive sur les éléments épisodiques et sémantiques lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques. Dans la maladie d'Alzheimer, la sémantisation des souvenirs autobiographiques s'accompagne d'une modification de l'état de conscience associé à la récupération du souvenir (passage de la conscience auto-noétique vers la conscience noétique). Le niveau de conscience associé aux souvenirs autobiographiques peut être mesuré à l'aide du paradigme Remember/ Know (Piolino et al., 2003), la réponse « Remember » étant associée à la conscience auto-noétique et la réponse « Know » à la conscience noétique. Dans de futures recherches, le paradigme Remember/ Know pourrait être utilisé afin de mesurer l'impact de la stimulation olfactive sur le niveau de conscience associé au rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer.

Dans ce travail de thèse, le contenu de la mémoire autobiographique était évalué à l'aide de mesures auto-rapportées (expérience subjective, contenu émotionnel). Toutefois, il serait intéressant de comparer ces mesures à des évaluations plus objectives comme une analyse de discours ou encore des mesures physiologiques. En particulier, en ce qui concerne le contenu émotionnel, l'intensité et la valence émotionnelle rapportés par les participants pourraient être comparés à une mesure du rythme cardiaque ou de l'activité électrodermale afin de faire la distinction entre les émotions subjective, rapportées par les participants et les émotions vécues sur le plan physiologique.

De nombreuses études ont permis de faire le lien entre la neurodégénération du lobe temporal médian, en particulier l'hippocampe, et l'affaiblissement de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. Dans nos études, une interprétation possible

des bénéfices de la stimulation olfactive sur le rappel de souvenirs repose sur la proximité anatomique entre le cortex olfactif et le complexe amygdalo-hippocampique. En raison de ce lien étroit, les stimuli olfactifs permettraient d'accéder directement aux souvenirs autobiographiques spécifiques. Cette hypothèse est supportée par les données en IRMf montrant une activité supérieure de l'hippocampe lors de l'évocation de souvenirs indiqués par une odeur, en comparaison à d'autres modalités (Arshamian et al., 2013; Herz et al., 2004). Toutefois, ces études ont été menées auprès d'individus jeunes et ne permettent pas d'expliquer les bénéfices liés à la stimulation olfactive en considérant les processus neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. En effet, à notre connaissance, aucune étude n'a permis de mesurer l'activité cérébrale pendant le rappel de souvenirs indiqués par une odeur chez des individus avec une maladie d'Alzheimer. Ce type d'étude pourrait permettre de mieux comprendre les processus sous-jacents aux effets de la stimulation olfactive lors du rappel de souvenirs autobiographiques. Plus précisément la mesure de l'activité cérébrale pendant le rappel de souvenirs olfactifs permettrait de faire la part entre une augmentation de l'activité de l'hippocampe via la stimulation olfactive, et ce malgré la neurodégénération, ou un mécanisme d'activation particulier chez les individus avec une maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction théorique, la mémoire autobiographique est fortement liée au sentiment d'identité. Plusieurs études ont mis en évidence un lien bidirectionnel entre la capacité à récupérer des souvenirs personnels et le sentiment d'identité (Charlesworth et al., 2016; Conway, 2005; El Haj et al., 2019; El Haj & Antoine, 2017; S. Klein & Gangi, 2010; Tulving, 1993; Wilson & Ross, 2003). Dans la maladie d'Alzheimer, l'affaiblissement de la mémoire autobiographique retentit inévitablement sur le sentiment d'identité des patients qui devient plus vague et moins cohérent (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Dans ce travail de thèse nous avons montré les bénéfices de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. En raison des liens entre la mémoire autobiographique et le self, il serait intéressant de voir si l'augmentation de la capacité à récupérer des événements de vie spécifique pourrait influencer positivement le sentiment d'identité des patients.

4 QUATRIÈME
PARTIE :
CONCLUSION
GÉNÉRALE

La mémoire autobiographique contient l'ensemble de nos souvenirs personnels, de nos premiers souvenirs d'enfance, jusqu'aux événements de vie les plus récents. Dès le stade débutant, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par un affaiblissement de la mémoire autobiographique. Les individus avec une maladie d'Alzheimer ont des difficultés à rappeler des événements de vie spécifiques, situés dans un contexte spatio-temporel de référence et enrichis de détails phénoménologiques (El Haj, Antoine, Nandrino, & Kapogiannis, 2015). Plusieurs études rapportent un effet bénéfique des odeurs sur le rappel de souvenirs autobiographiques (spécificité, voyage mental dans le temps, émotions...) (Chu & Downes, 2000, 2002; Herz, 2004; Herz & Cupchik, 1992b; Herz & Schooler, 2002; Larsson & Willander, 2009; Rubin et al., 1984; Willander & Larsson, 2006). Toutefois, la majorité de ces études ont été conduites chez l'individu jeune en bonne santé. Ainsi, à notre connaissance, une seule étude a montré un effet positif de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017).

Sur la base de ces recherches, l'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer le potentiel des odeurs comme amorce, permettant de faciliter le rappel de souvenirs autobiographiques dans la maladie d'Alzheimer. Plus spécifiquement, nous nous sommes intéressés aux effets de la stimulation olfactive sur le contenu de la mémoire autobiographique (spécificité, expérience subjective, contenu émotionnel) et le temps de récupération des souvenirs. La maladie d'Alzheimer étant caractérisée par un gradient temporel lors du rappel de souvenirs autobiographiques (meilleure récupération des événements anciens, en comparaison aux événements récents), nous avons également mesuré les effets de la stimulation olfactive sur une perspective de vie entière (souvenirs liés à l'enfance, à l'âge adulte et souvenirs concernant les cinq dernières années). Pour finir, nous avons également évalué l'impact d'une stimulation olfactive sur la capacité des patients à se projeter dans le futur.

L'ensemble de nos résultats suggèrent un effet positif des odeurs sur la spécificité des souvenirs autobiographiques, l'expérience subjective, et le contenu émotionnel (intensité et valence) des souvenirs autobiographiques. En comparaison à une condition non-odorante, la stimulation olfactive semble également diminuer le temps nécessaire à la reconstruction des souvenirs autobiographiques, élément en faveur de la mise en place de stratégies de récupération automatiques. Pour finir, nous avons comparé l'effet des odeurs lors de l'évocation d'événements autobiographiques passés et futurs dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette dernière étude montrent que les odeurs agissent de manière similaire sur les événements

passés et futurs pour la spécificité, et le contenu émotionnel. En revanche, les odeurs semblent avoir un impact différent sur ces deux types d'événements concernant le temps de récupération/ construction et l'expérience phénoménologique. De manière générale, ces travaux permettent de conclure à un effet positif de la stimulation olfactive sur la récupération de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur chez des individus avec une maladie d'Alzheimer. Toutefois, les limites soulevées dans la discussion ouvrent la voie à de nouvelles recherches qui permettront de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ce phénomène.

Sur le plan théorique, ce travail de thèse permet de confirmer la capacité des odeurs à évoquer des souvenirs autobiographiques spécifiques, y compris lorsque la mémoire autobiographique est altérée. Nos travaux ont également donné lieu à un modèle théorique permettant d'expliquer les effets de la stimulation olfactive sur l'évocation de souvenirs autobiographiques et la projection dans le futur dans la maladie d'Alzheimer. Enfin, ce travail de thèse ouvre la voix au développement d'outils de prise en charge clinique des troubles de la mémoire autobiographique, basés sur la stimulation olfactive.

Références bibliographiques

- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Qualities of autobiographical memory modulate hippocampal activation during retrieval: Preliminary findings of an fMRI study. *Brain Cogn*, *54*(2), 145–7.
- Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *47*(12), 2660-2671.
- Addis, D. R., McIntosh, A. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: A partial least squares approach. *Neuroimage*, *23*(4), 1460–1471.
- Addis, D. R., Pan, L., Vu, M.-A., Laiser, N., & Schacter, D. L. (2009). Constructive episodic simulation of the future and the past: Distinct subsystems of a core brain network mediate imagining and remembering. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2222-2238.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1363-1377.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2008). Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological science*, *19*(1), 33–41.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal–anterior thalamic axis. *Behavioral and brain sciences*, *22*(03), 425–444.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, *127*(5), 949–964.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935.
- Arshamian, A., Iannilli, E., Gerber, J. C., Willander, J., Persson, J., Seo, H.-S., Hummel, T., & Larsson, M. (2013). The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia*, *51*(1), 123–131.

- Atance, C. M., & O'Neill, D. K. (2005). The emergence of episodic future thinking in humans. *Learning and motivation, 36*(2), 126–144.
- Autobiographical Memory edited by David C. Rubin.* (1986, septembre). Cambridge Core.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease : A meta-analysis. *Neuropsychology, 19*(4), 520.
- Baddeley, A. (1992). What is autobiographical memory? In *Theoretical perspectives on autobiographical memory* (p. 13–29). Springer.
- Baddeley, A., Sala, S. D., & Spinnler, H. (1991). The two-component hypothesis of memory deficit in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13*(2), 372–380.
- Barnabe, A., Whitehead, V., Pilon, R., Arsenault-Lapierre, G., & Chertkow, H. (2012). Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : A comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies. *Hippocampus, 22*(9), 1809–1825.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, É., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2008). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 46*(8), 2225–2233.
- Ben Malek, H., Philippi, N., Botzung, A., Cretin, B., Berna, F., Manning, L., & Blanc, F. (2019). Memories defining the self in Alzheimer's disease. *Memory, 27*(5), 698-704.
- Berntsen, D. (1996). Involuntary autobiographical memories. *Applied Cognitive Psychology.*
- Berntsen, D. (1998). Voluntary and involuntary access to autobiographical memory. *Memory, 6*(2), 113–141.
- Berntsen, D. (2010). The unbidden past involuntary autobiographical memories as a basic mode of remembering. *Current Directions in Psychological Science, 19*(3), 138–142.
- Berntsen, D., & Rubin, D. C. (2002). Emotionally charged autobiographical memories across the life span : The recall of happy, sad, traumatic and involuntary memories. *Psychology and aging, 17*(4), 636.

- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., Lutti, A., Hassabis, D., Weiskopf, N., & Maguire, E. A. (2012). Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *32*(47), 16982–16991.
- Boyer, P. (2008). Evolutionary economics of mental time travel? *Trends in cognitive sciences*, *12*(6), 219–224.
- Brewer, W. F. (1996). What is recollective memory. *Remembering our past: Studies in autobiographical memory*, 19–66.
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., & Lum, O. (2013). Geriatric depression scale. *Evidence-Based Diagnosis A Handb. Clin. Predict. Rules*, 297.
- Brown, R., & Kulik, J. (1977). Flashbulb memories. *Cognition*, *5*(1), 73–99.
- Buchanan, T. W. (2007). Retrieval of emotional memories. *Psychological bulletin*, *133*(5), 761.
- Budson, A. E., & Price, B. H. (2005). Memory dysfunction. *New England Journal of Medicine*, *352*(7), 692–699.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II : An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*, *12*(1), 1–47.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., & McGaugh, J. L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, *377*(6547), 295.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and cognition*, *4*(4), 410–421.
- Charlesworth, L. A., Allen, R. J., Havelka, J., & Moulin, C. J. (2016). Who am I? Autobiographical retrieval improves access to self-concepts. *Memory*, *24*(8), 1033–1041.
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J. B., de La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2007). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer’s disease. *Brain*, *131*(1), 60–71.
- Chu, S., & Downes, J. J. (2000). Odour-evoked autobiographical memories : Psychological investigations of Proustian phenomena. *Chemical Senses*, *25*(1), 111–116.
- Chu, S., & Downes, J. J. (2002). Proust nose best : Odors are better cues of autobiographical memory. *Memory & Cognition*, *30*(4), 511–518.

- Clark, A., Nash, R. A., Fincham, G., & Mazzoni, G. (2012). Creating non-believed memories for recent autobiographical events. *PLoS ONE*, 7(3), e32998.
- Cohen, G. (1998). The effects of aging on autobiographical memory. *Autobiographical memory: Theoretical and applied perspectives*, 105–123.
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35(1), 57–72.
- Conway, M. A. (1992). A structural model of autobiographical memory. In *Theoretical perspectives on autobiographical memory* (p. 167–193). Springer.
- Conway, M. A. (2001). Sensory–perceptual episodic memory and its context: Autobiographical memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1375–1384.
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language*, 53(4), 594–628.
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, 47(11), 2305–2313.
- Conway, M. A., & Haque, S. (1999). Overshadowing the reminiscence bump: Memories of a struggle for independence. *Journal of Adult Development*, 6(1), 35–44.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261–288.
- Conway, M. A., Pleydell-Pearce, C. W., Whitecross, S. E., & Sharpe, H. (2003). Neurophysiological correlates of memory for experienced and imagined events. *Neuropsychologia*, 41(3), 334–340.
- Cotelli, M., Manenti, R., & Zanetti, O. (2012). Reminiscence therapy in dementia: A review. *Maturitas*, 72(3), 203–205.
- Craik, F. I., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends in cognitive sciences*, 10(3), 131–138.
- Dall'Ora, P., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1989). Autobiographical memory. Its impairment in amnesic syndromes. *Cortex*, 25(2), 197–217.

- D'Argembeau, A., Comblain, C., & Van der Linden, M. (2003). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 17(3), 281–294.
- D'Argembeau, A., Lardi, C., & Van der Linden, M. (2012). Self-defining future projections : Exploring the identity function of thinking about the future. *Memory*, 20(2), 110–120.
- D'Argembeau, A., Ortoleva, C., Jumentier, S., & Van der Linden, M. (2010). Component processes underlying future thinking. *Memory & cognition*, 38(6), 809–819.
- D'Argembeau, A., Raffard, S., & Van der Linden, M. (2008). Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 117(1), 247.
- D'Argembeau, A., Renaud, O., & Van der Linden, M. (2011). Frequency, characteristics and functions of future-oriented thoughts in daily life. *Applied Cognitive Psychology*, 25(1), 96–103.
- D'Argembeau, A., & Van der Linden, M. (2006). Individual differences in the phenomenology of mental time travel : The effect of vivid visual imagery and emotion regulation strategies. *Consciousness and cognition*, 15(2), 342–350.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in cognitive sciences*, 3(1), 11–21.
- de Bruijn, M. J., & Bender, M. (2018). Olfactory cues are more effective than visual cues in experimentally triggering autobiographical memories. *Memory*, 26(4), 547–558.
- Della Sala, S., Laiacona, M., Spinnler, H., & Trivelli, C. (1993). Autobiographical recollection and frontal damage. *Neuropsychologia*, 31(8), 823–839.
- Demblon, J., & D'Argembeau, A. (2017). Contribution of past and future self-defining event networks to personal identity. *Memory*, 25(5), 656–665.
- Dempsey, L., Murphy, K., Cooney, A., Casey, D., O'Shea, E., Devane, D., Jordan, F., & Hunter, A. (2014). Reminiscence in dementia : A concept analysis. *Dementia*, 13(2), 176–192.
- Derouesné, C. (2006). Maladie d'Alzheimer. Données épidémiologiques, neuropathologiques et cliniques. *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques*, 25–34.

- Desgranges, B., & Eustache, F. (2003). L'évaluation classique de la mémoire épisodique. *Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques. Solal. Marseille*, 117–134.
- Desgranges, Béatrice, Baron, J.-C., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2002). The neural basis of intrusions in free recall and cued recall : A PET study in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 17(3), 1658–1664.
- Dixon, M. J., Bub, D. N., Chertkow, H., & Arguin, M. (1999). Object identification deficits in dementia of the Alzheimer type : Combined effects of semantic and visual proximity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(4), 330–345.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: Role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(7), 2626–2631.
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain research bulletin*, 18(5), 597–600.
- Drevets, W. C., & Raichle, M. E. (1998). Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition. *Cognition and emotion*, 12(3), 353–385.
- Dritschel, B. H., Williams, J. M. G., Baddeley, A. D., & Nimmo-Smith, I. (1992). Autobiographical fluency: A method for the study of personal memory. *Memory & cognition*, 20(2), 133–140.
- El Haj, M., & Antoine, P. (2017). Describe yourself to improve your autobiographical memory: A study in Alzheimer's disease. *Cortex*, 88, 165–172.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Similarity between remembering the past and imagining the future in Alzheimer's disease: Implication of episodic memory. *Neuropsychologia*, 66, 119–125.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., Gély-Nargeot, M.-C., & Raffard, S. (2015). Self-defining memories during exposure to music in Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 27(10), 1719–1730.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., & Kapogiannis, D. (2015). Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing research reviews*, 23, 183–192.

- El Haj, M., Clément, S., Fasotti, L., & Allain, P. (2013). Effects of music on autobiographical verbal narration in Alzheimer's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *26*(6), 691–700.
- El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012a). The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Consciousness and cognition*, *21*(1), 238–246.
- El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012b). The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Consciousness and Cognition*, *21*(1), 238–246.
- El Haj, M., Gallouj, K., & Antoine, P. (2019). Autobiographical recall as a tool to enhance the sense of self in Alzheimer's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*, *82*, 28–34.
- El Haj, M., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Kapogiannis, D., & Antoine, P. (2017). From nose to memory: The involuntary nature of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Chemical senses*, *43*(1), 27–34.
- El Haj, M., Kapogiannis, D., & Antoine, P. (2016). Phenomenological reliving and visual imagery during autobiographical recall in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *52*(2), 421–431.
- El Haj, M., Postal, V., & Allain, P. (2012). Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Educational Gerontology*, *38*(1), 30–41.
- El Haj, M., Postal, V., Le Gall, D., & Allain, P. (2011). Directed forgetting of autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Memory*, *19*(8), 993–1003.
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge University Press.
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006). La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine. *Revue Neurologique*, *162*(10), 929-939.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., & Huang, Y. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *The lancet*, *366*(9503), 2112–2117.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., & Heiss, W.-D. (1996). Cerebral representation of one's own past: Neural networks involved in autobiographical memory. *Journal of neuroscience*, *16*(13), 4275–4282.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189–198.
- Foster, N. A., & Valentine, E. R. (2001). The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. *Experimental aging research*, *27*(3), 215–228.
- Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2000). Smoking and Parkinson’s and Alzheimer’s disease: Review of the epidemiological studies. *Behavioural brain research*, *113*(1-2), 117–120.
- Fredrickson, B. L. (2001). The role of positive emotions in positive psychology: The broaden-and-build theory of positive emotions. *American psychologist*, *56*(3), 218.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological science*, *17*(2), 172–179.
- Fromholt, P., & Larsen, S. F. (1991). Autobiographical memory in normal aging and primary degenerative dementia (dementia of Alzheimer type). *Journal of Gerontology*, *46*(3), P85–P91.
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2008). La maladie d’Alzheimer. *B. Lechevalier, F. Eustache & F. Viader (Éds), Traité de neuropsychologie clinique*, 766–791.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory—One and the same?: Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1336–1349.
- Giovannetti, T., Bettcher, B. M., Brennan, L., Libon, D. J., Burke, M., Duey, K., Nieves, C., & Wambach, D. (2008). Characterization of everyday functioning in mild cognitive impairment: A direct assessment approach. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *25*(4), 359–365.
- Glachet, O., Gandolphe, M. C., Gallouj, K., Antoine, P., & El, M. H. (2018). Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer’s disease. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, *16*(3), 311–320.
- Glachet, O., & El Haj, M. (2019). Emotional and Phenomenological Properties of Odor-Evoked Autobiographical Memories in Alzheimer’s Disease. *Brain sciences*, *9*(6), 135.

- Glachet, O., Moustafa, A. A., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 1–10.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampus complex and the neocortex in long-term memory storage: Evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11(1), 77.
- Greenberg, D. L., Rice, H. J., Cooper, J. J., Cabeza, R., Rubin, D. C., & LaBar, K. S. (2005). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, 43(5), 659–674.
- Greenberg, D. L., & Rubin, D. C. (2003). The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex*, 39(4-5), 687–728.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33(12), 1647–1670.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Grober, E., & Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 12(1), 183.
- Guzmán-Vélez, E., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2014). Feelings without memory in Alzheimer disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 27(3), 117.
- Haber, D. (2006). Life review: Implementation, theory, research, and therapy. *The International Journal of Aging and Human Development*, 63(2), 153–171.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature neuroscience*, 2(3), 289.
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5), 1726–1731.
- Herz, R. S. (2004). A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chemical Senses*, 29(3), 217–224.

- Herz, R. S. (2016). The role of odor-evoked memory in psychological and physiological health. *Brain sciences*, 6(3), 22.
- Herz, R. S., & Cupchik, G. C. (1992). An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chemical Senses*, 17(5), 519–528.
- Herz, R. S., Eliassen, J., Beland, S., & Souza, T. (2004). Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia*, 42(3), 371–378.
- Herz, R. S., & Schooler, J. W. (2002). A Naturalistic Study of Autobiographical Memories Evoked by Olfactory and Visual Cues: Testing the Proustian Hypothesis. *The American Journal of Psychology*, 21–32.
- Heuer, F., & Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Memory & cognition*, 18(5), 496–506.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441–459.
- Holland, A. C., Addis, D. R., & Kensinger, E. A. (2011). The neural correlates of specific versus general autobiographical memory construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 49(12), 3164–3177.
- Hou, C. E., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 20(9), 809–815.
- Howe, M. L., Courage, M. L., & Edison, S. C. (2003). When autobiographical memory begins. *Developmental Review*, 23(4), 471–494.
- Hulme, C., Lee, G., & Brown, G. D. (1993). Short-term memory impairments in Alzheimer-type dementia: Evidence for separable impairments of articulatory rehearsal and long-term memory. *Neuropsychologia*, 31(2), 161–172.
- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(9), 2694–2702.

- Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: Evidence from semantic dementia. *Brain, 135*(7), 2178–2191.
- Irish, M., Cunningham, C. J., Walsh, J. B., Coakley, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., & Coen, R. F. (2006). Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 22*(1), 108–120.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-notic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex, 47*(2), 236–249.
- Ivanou, A., Cooper, J. M., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2006a). Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia, 44*(10), 1936–1955.
- Johannessen, K. B., & Berntsen, D. (2010). Current concerns in involuntary and voluntary autobiographical memories. *Consciousness and Cognition, 19*(4), 847–860.
- Johnson, M. K., Foley, M. A., Suengas, A. G., & Raye, C. L. (1988). Phenomenal characteristics of memories for perceived and imagined autobiographical events. *Journal of Experimental Psychology: General, 117*(4), 371.
- Kalenzaga, S., Bugańska, A., & Clarys, D. (2013). Self-reference effect and auto-notic consciousness in Alzheimer disease: Evidence for a persistent affective self in dementia patients. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, 27*(2), 116–122.
- Kalpourzos, G., Eustache, F., de la Sayette, V., Viader, F., Chételat, G., & Desgranges, B. (2005). Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *Journal of neurology, 252*(5), 548–558.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and temporal experience: The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition, 20*(5), 353–379.
- Klein, S., & Gangi, C. (2010). *The multiplicity of self: Neuropsychological evidence and its implications for the self as a construct in psychological research.*
- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., & Petersen, L. E. (2003). Neuropathology of

- cognitively normal elderly. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62(11), 1087–1095.
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 724–744.
- Kopelman, M.D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, 27(4), 437–460.
- Kvavilashvili, L., & Mandler, G. (2004). Out of one’s mind: A study of involuntary semantic memories. *Cognitive psychology*, 48(1), 47–94.
- Lalanne, J., Gallarda, T., & Piolino, P. (2015). “The Castle of Remembrance”: New insights from a cognitive training programme for autobiographical memory in Alzheimer’s disease. *Neuropsychological rehabilitation*, 25(2), 254–282.
- Lambert, J., Eustache, F., Viader, F., Dary, M., Rioux, P., Lechevalier, B., & Traverre, J. M. (1996). Agraphia in Alzheimer’s disease: An independent lexical impairment. *Brain and Language*, 53(2), 222–233.
- Lang, P. J. (1980). Self-assessment manikin. *Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida*.
- Larrabee, G. J., Youngjohn, J. R., Sudilovsky, A., & Crook III, T. H. (1993). Accelerated forgetting in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(5), 701–712.
- Larsson, M., & Willander, J. (2009). Autobiographical odor memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 318–323.
- Larsson, M., Willander, J., Karlsson, K., & Arshamian, A. (2014). Olfactory LOVER: Behavioral and neural correlates of autobiographical odor memory. *Frontiers in psychology*, 5, 312.
- Laurent, B., Thomas-Anterion, C., & Allegri, R. F. (1998). Mémoires et démences. *Revue neurologique*, 154, 2S33–2S49.

- Leruez, S., Annweiler, C., Etcharry-Bouyx, F., Verny, C., Beauchet, O., & Milea, D. (2012). Les troubles visuels au cours de la maladie d'Alzheimer. *Journal français d'ophtalmologie*, 35(4), 308–311.
- Levine, B. (2004). Autobiographical memory and the self in time: Brain lesion effects, functional neuroanatomy, and lifespan development. *Brain and cognition*, 55(1), 54–68.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and aging*, 17(4), 677.
- Leyhe, T., Müller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2464–2469.
- Maguire, E. A. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 356(1413), 1441–1451.
- Maratos, E. J., Dolan, R. J., Morris, J. S., Henson, R. N. A., & Rugg, M. D. (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia*, 39(9), 910–920.
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2011). Amygdala in action: Relaying biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia*, 49(4), 718–733.
- Markowitsch, H. J., Thiel, A., Reinkemeier, M., Kessler, J., Koyuncu, A., & Heiss, W.-D. (2000). Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval. *Behavioural Neurology*, 12(4), 181–190.
- Markowitsch, H. J., Vandekerckhove, M. M., Lanfermann, H., & Russ, M. O. (2003). Engagement of lateral and medial prefrontal areas in the ecphory of sad and happy autobiographical memories. *Cortex*, 39(4-5), 643–665.
- Martinelli, P., Sperduti, M., & Piolino, P. (2013). Neural substrates of the self-memory system: New insights from a meta-analysis. *Human brain mapping*, 34(7), 1515–1529.
- Massimi, M., Berry, E., Browne, G., Smyth, G., Watson, P., & Baecker, R. M. (2008). An exploratory case study of the impact of ambient biographical displays on identity in a patient with Alzheimer's disease. *Neuropsychological rehabilitation*, 18(5-6), 742–765.

- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., & Lancaster, J. L. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, *156*(5), 675–682.
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(8), a006239-a006239.
- McGaugh, J. L. (2002). Memory consolidation and the amygdala: A systems perspective. *Trends in neurosciences*, *25*(9), 456–461.
- McGaugh, J. L., Roozendaal, B., & Cahill, L. (2000). Modulation of memory storage by stress hormones and the amygdaloid complex. *The new cognitive neurosciences*, 1081–1098.
- McGinnis, D., & Roberts, P. (1996). Qualitative characteristics of vivid memories attributed to real and imagined experiences. *The American Journal of Psychology*, 59–77.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., & others. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 263–269.
- Meeter, M., Eijsackers, E. V., & Mulder, J. L. (2006). Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(6), 914–927.
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of neurology*, *55*(1), 84–90.
- Meulenbroek, O., Rijpkema, M., Kessels, R. P., Rikkert, M. G. O., & Fernández, G. (2010). Autobiographical memory retrieval in patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *53*(1), 331–340.
- Miloyan, B., & Suddendorf, T. (2015). Feelings of the future. *Trends in cognitive sciences*, *19*(4), 196–200.
- Mitchell, K. J., & Johnson, M. K. (2000). Source monitoring: Attributing mental experiences. *The Oxford handbook of memory*, 179–195.

- Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 793–803.
- Morgan, S. (2000). *The impact of a structured life review process on people with memory problems living in care homes*. [PhD Thesis]. Prifysgol Bangor University.
- Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex*, 49(6), 1553–1565.
- Moscovitch, M. (1994a). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. *Memory systems*, 1994(369-394), 224.
- Moscovitch, M. (1994b). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. *Memory systems*, 1994(369-394), 224.
- Moscovitch, M. (1995a). Recovered consciousness: A hypothesis concerning modularity and episodic memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(2), 276–290.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M. P., Levine, B., Black, S., & Winocur, G. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: A unified account based on multiple trace theory. *Journal of anatomy*, 207(1), 35–66.
- Moses, A., Culpin, V., Lowe, C., & McWilliam, C. (2004). Overgenerality of autobiographical memory in Alzheimer's disease. *British journal of clinical psychology*, 43(4), 377–386.
- Moustafa, A. A., & El Haj, M. (2018a). Phenomenological characteristics of future thinking in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, Preprint*, 1–9.
- Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A. J., & Leyhe, T. (2013). Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 225–232.
- Mura, T., Dartigues, J.-F., & Berr, C. (2010). How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010–2050. *European journal of neurology*, 17(2), 252–259.

- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, 7(2), 217–227.
- Nadel, L., Winocur, G., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2007). Systems consolidation and hippocampus: Two views. *Debates in Neuroscience*, 1(2-4), 55–66.
- Nestor, P. J., Graham, K. S., Bozeat, S., Simons, J. S., & Hodges, J. R. (2002). Memory consolidation and the hippocampus: Further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 633–654.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Van Huijzen, C. (2007). *The human central nervous system: A synopsis and atlas*. Springer Science & Business Media.
- Ogden, J. A. (1993). Visual object agnosia, prosopagnosia, achromatopsia, loss of visual imagery, and autobiographical amnesia following recovery from cortical blindness: Case MH. *Neuropsychologia*, 31(6), 571–589.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., & Uno, M. (2001). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *American Journal of Neuroradiology*, 22(9), 1680–1685.
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., Suzuki, K., Kawashima, R., Fukuda, H., Itoh, M., & Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: The roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage*, 19(4), 1369–1380.
- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., & Joanne, Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type: Planning abilities. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(6), 820–832.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., & Helkala, E.-L. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of aging*, 25(3), 303–310.
- Petrides, M. (2002). The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiology of learning and memory*, 78(3), 528–538.
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., & Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*, 126(3), 650–668.

- Piolino, P. (2008). A la recherche du self : Théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 34, Supplement 2, S77-S88.
- Piolino, P., Coste, C., Martinelli, P., Macé, A.-L., Quinette, P., Guillery-Girard, B., & Belleville, S. (2010a). Reduced specificity of autobiographical memory and aging: Do the executive and feature binding functions of working memory have a role? *Neuropsychologia*, 48(2), 429–440.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126(10), 2203–2219.
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, 10(4), 239–257.
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., & Eustache, F. (2006a). Autobiographical memory, auto-noetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and aging*, 21(3), 510.
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47(11), 2314–2329.
- Piolino, P., Desgranges, B., Eustache, F., & Eustache, F. (2000). *La mémoire autobiographique : Théorie et pratique*. Solal Marseille.
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., & Gottfried, J. A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28(20), 5257–5267.
- Pouliot, S., & Jones-Gotman, M. (2008). Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia*, 46(4), 1124–1134.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and “preclinical” Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45(3), 358–368.
- Priller, C., Bauer, T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretschmar, H. A., & Herms, J. (2006). Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *Journal of Neuroscience*, 26(27), 7212–7221.

- Proust, M. (2015). *Du côté de chez Swann*. Editions Flammarion.
- Rainville, C., Fabrigoule, C., Amieva, H., & Dartigues, J. F. (1998). Problem-solving deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type on a Tower of London task. *Brain and Cognition*, *37*(1), 135–135.
- Rasmussen, A. S., & Berntsen, D. (2009). Emotional valence and the functions of autobiographical memories: Positive and negative memories serve different functions. *Memory & Cognition*.
- Ribot, T. (1882). *Diseases of memory: An essay in the positive psychology* (Vol. 43). D. Appleton.
- Robinson, J. A., & Swanson, K. L. (1990). Autobiographical memory: The next phase. *Applied Cognitive Psychology*, *4*(4), 321–335.
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., Gao, F., & Tulving, E. (2005). The case of KC: Contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, *43*(7), 989–1021.
- Rosenthal, R., & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis: Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual review of psychology*, *52*(1), 59–82.
- Rubin, D. C. (2005). A basic-systems approach to autobiographical memory. *Current Directions in Psychological Science*, *14*(2), 79–83.
- Rubin, D. C. (2006). The basic-systems model of episodic memory. *Perspectives on psychological science*, *1*(4), 277–311.
- Rubin, D. C., & Greenberg, D. L. (1998). Visual memory-deficit amnesia: A distinct amnesic presentation and etiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(9), 5413–5416.
- Rubin, D. C., Groth, E., & Goldsmith, D. J. (1984). Olfactory cuing of autobiographical memory. *The American journal of psychology*, 493–507.
- Rubin, D. C., Schrauf, R. W., & Greenberg, D. L. (2003). Belief and recollection of autobiographical memories. *Memory & cognition*, *31*(6), 887–901.
- Rubin, D. C., & Siegler, I. C. (2004). Facets of personality and the phenomenology of autobiographical memory. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, *18*(7), 913–930.

- Sabri, M., Radnovich, A. J., Li, T. Q., & Kareken, D. A. (2005). Neural correlates of olfactory change detection. *Neuroimage*, *25*(3), 969–974.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., & Plailly, J. (2014). A review on the neural bases of episodic odor memory: From laboratory-based to autobiographical approaches. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 240.
- Schacter, D. L. (2012). Adaptive constructive processes and the future of memory. *American Psychologist*, *67*(8), 603.
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007). Constructive memory: The ghosts of past and future. *Nature*, *445*(7123), 27.
- Schacter, D. L., Norman, K. A., & Koutstaal, W. (1998). The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annual review of psychology*, *49*(1), 289–318.
- Schaefer, A., & Philippot, P. (2005). Selective effects of emotion on the phenomenal characteristics of autobiographical memories. *Memory*, *13*(2), 148–160.
- Schindowski, K., Belarbi, K., & Buee, L. (2008). Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: Role of axonal transport. *Genes, brain and behavior*, *7*, 43–56.
- Schlagman, S., & Kvavilashvili, L. (2008). Involuntary autobiographical memories in and outside the laboratory: How different are they from voluntary autobiographical memories? *Memory & Cognition*, *36*(5), 920–932.
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, *62*(1), 42–52.
- Segal, Z. V., Williams, J. M., Teasdale, J. D., & Gemar, M. (1996). A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychological Medicine*, *26*(2), 371–380.
- Seidl, U., Lueken, U., Thomann, P. A., Geider, J., & Schröder, J. (2011). Autobiographical memory deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, *27*(3), 567–574.
- Sharot, T., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nature neuroscience*, *7*(12), 1376.

- Sharot, T., Martorella, E. A., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2007). How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(1), 389–394.
- Sheingold, K., & Tenney, Y. J. (1979). *Memory for a salient childhood event*.
- Smith, A. P., Henson, R. N., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2005). Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learning & Memory*, *12*(5), 472–479.
- Snowden, J. S., Griffiths, H. L., & Neary, D. (1996). Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: Implications for retrograde memory function. *Cognitive Neuropsychology*, *13*(8), 1101–1139.
- Steinvorth, S., Levine, B., & Corkin, S. (2005). Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: Evidence from HM and WR. *Neuropsychologia*, *43*(4), 479–496.
- Suddendorf, T., & Busby, J. (2005). Making decisions with the future in mind: Developmental and comparative identification of mental time travel. *Learning and Motivation*, *36*(2), 110–125.
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*, *123*(2), 133–168.
- Sundstrøm, M. (2011). Modeling recall memory for emotional objects in Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *18*(4), 396–413.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2189–2208.
- Szpunar, K. K., Watson, J. M., & McDermott, K. B. (2007). Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(2), 642–647.
- Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., Marder, K., Albers, M. W., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *58*(1), 155–160.
- Talarico, J. M., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory & cognition*, *32*(7), 1118–1132.

- Tham, W. W., Stevenson, R. J., & Miller, L. A. (2009). The functional role of the medio dorsal thalamic nucleus in olfaction. *Brain research reviews*, *62*(1), 109–126.
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., Mielke, M. M., Piercy, K., Steinberg, M., & Rabins, P. V. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: The Cache County Dementia Progression study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(6), 532–542.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (p. xiii, 423). Academic Press.
- Tulving, E. (1983). Ecphoric processes in episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, *302*(1110), 361–371.
- Tulving, E. (1985). *Elements of episodic memory*.
- Tulving, E. (1993). Self-knowledge of an amnesic individual is represented abstractly. *The mental representation of trait and autobiographical knowledge about the self. Advances in social cognition*, *5*, 147–56.
- Tulving, E. (2001). The origin of autoeosis in episodic memory. *The nature of remembering: Essays in honor of Robert G. Crowder*, 17–34.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual review of psychology*, *53*(1), 1–25.
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autoeosis: Uniquely human. *The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness*, 3–56.
- Tulving, E., Schacter, D. L., McLachlan, D. R., & Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge: A case study of retrograde amnesia. *Brain and cognition*, *8*(1), 3–20.
- Tulving, E., & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological review*, *80*(5), 352.
- Tuokko, H., Vernon-Wilkinson, R., Weir, J., & Beattie, B. L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*(6), 871–879.

- Turner, P. R., O'Connor, K., Tate, W. P., & Abraham, W. C. (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Progress in neurobiology*, *70*(1), 1–32.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage*, 25–47.
- Viard, A., Desgranges, B., Eustache, F., & Piolino, P. (2012a). Factors affecting medial temporal lobe engagement for past and future episodic events: An ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *Brain and cognition*, *80*(1), 111–125.
- Viard, A., Piolino, P., Desgranges, B., Chételat, G., Lebreton, K., Landeau, B., Young, A., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2007). Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: An fMRI study. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2453–2467.
- Wetzler, S. E., & Sweeney, J. A. (1986). Childhood amnesia: A conceptualization in cognitive-psychological terms. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, *34*(3), 663–685.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological bulletin*, *121*(3), 331.
- Willander, J., & Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychonomic bulletin & review*, *13*(2), 240–244.
- Willander, J., & Larsson, M. (2007). Olfaction and emotion: The case of autobiographical memory. *Memory & cognition*, *35*(7), 1659–1663.
- Willander, J., Sikström, S., & Karlsson, K. (2015). Multimodal retrieval of autobiographical memories: Sensory information contributes differently to the recollection of events. *Frontiers in Psychology*, *6*.
- Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of abnormal psychology*, *95*(2), 144.
- Williams, J. M. G. (1999). 10 Depression and the specificity of autobiographical memory. *Remembering our past: Studies in autobiographical memory*, 244.

- Williams, J. M. G., Healy, H. G., & Ellis, N. C. (1999). The effect of imageability and predicability of cues in autobiographical memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 52(3), 555–579.
- Williams, J. Mark G., Ellis, N. C., Tyers, C., Healy, H., Rose, G., & Macleod, A. K. (1996). The specificity of autobiographical memory and imageability of the future. *Memory & cognition*, 24(1), 116–125.
- Wilson, A., & Ross, M. (2003). The identity function of autobiographical memory: Time is on our side. *Memory*, 11(2), 137–149.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 709–711.