



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Bases neurales du sentiment de familiarité,
Implications pour les pathologies neuropsychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2012
Par Mathilde Horn

Jury:

Président : Monsieur le Professeur Pierre THOMAS
Assesseurs : Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA
Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN
Monsieur le Docteur Renaud JARDRI
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Renaud JARDRI

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 1 |
| ABREVIATIONS | 12 |
| A. INTRODUCTION | 13 |
| 1) LES THEORIES DE LA RECONNAISSANCE | 15 |
| <i>a) La théorie du processus unique</i> | 15 |
| <i>b) La théorie des doubles processus</i> | 16 |
| 2) PARADIGMES EXPERIMENTAUX | 19 |
| <i>a) La procédure de dissociation des processus (PDP)</i> | 19 |
| <i>b) Procédures de reconnaissance d'associations</i> | 20 |
| <i>c) Procédure de mémoire de source</i> | 22 |
| <i>d) La procédure Remember/Know (R/K)</i> | 25 |
| <i>e) Procédures sans apprentissage</i> | 27 |
| <i>f) Synthèse</i> | 28 |
| 3) CORRELATS NEURONAUX | 29 |
| B. METHODE | 35 |
| 1) INTERET D'UNE META-ANALYSE | 35 |
| 2) PROCEDURE | 36 |
| <i>a) Sélection des articles et extraction des données</i> | 36 |
| <i>b) Analyse des données</i> | 38 |
| C. RESULTATS | 42 |
| 1) SELECTION DES ETUDES | 42 |
| <i>a) Sujets sains</i> | 42 |
| <i>b) Patients</i> | 42 |
| 2) CARACTERISTIQUES DES ETUDES | 43 |
| <i>a) Sujets sains</i> | 43 |
| <i>b) Patients</i> | 45 |
| 3) RESULTATS DES ANALYSES | 46 |
| <i>a) Corrélats neuronaux de la familiarité</i> | 46 |
| <i>b) Questions méthodologiques</i> | 48 |
| i. Distinction familier proche / familier célèbre | 48 |
| ii. Distinction souvenir / familiarité | 51 |
| iii. Activations corrélées au sentiment de familiarité | 52 |
| | 10 |

| | |
|--|-----------|
| c) <i>Application à la pathologie</i> | 53 |
| i. Alzheimer | 54 |
| ii. Schizophrénie | 54 |
| D. DISCUSSION | 55 |
| 1) TRAITEMENT GLOBAL DE LA FAMILIARITE | 55 |
| 2) SPECIFICITE LIEE AUX STIMULI | 60 |
| 3) SPECIFICITE METHODOLOGIQUE | 63 |
| 4) APPROCHE QUANTITATIVE | 64 |
| 5) APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE | 65 |
| 6) LIMITES ET PERSPECTIVES | 68 |
| E. CONCLUSION | 70 |
| F. ANNEXE | 71 |
| G. REFERENCES | 80 |

ABREVIATIONS

| | | |
|--------|---|---|
| PDP | : | Procédure de dissociation des processus |
| R/K | : | Remember / Know |
| LTM | : | lobe temporal médian |
| CxPR | : | cortex périrhinal |
| CxPH | : | cortex parahippocampique |
| CxER | : | cortex entorhinal |
| HC | : | hippocampe |
| CCA | : | cortex cingulaire antérieur |
| CCP | : | cortex cingulaire postérieur |
| CxPF | : | cortex préfrontal |
| SCZ | : | schizophrénie |
| MA | : | maladie d'Alzheimer |
| F | : | familier |
| NF | : | non familial |
| P | : | familier "proche" |
| C | : | familier "célèbre" |
| S | : | souvenir |
| GFS | : | gyrus frontal supérieur |
| GFM | : | gyrus frontal moyen |
| GFI | : | gyrus frontal inférieur |
| GTS | : | gyrus temporal supérieur |
| GTM | : | gyrus temporal moyen |
| GTI | : | gyrus temporal inférieur |
| CxPFDL | : | cortex préfrontal dorso-latéral |

A. INTRODUCTION

Nous avons déjà tous croisé une personne en étant convaincus de la connaître, sans pour autant être capables de retrouver son nom ni le contexte dans lequel nous aurions pu la rencontrer précédemment. Cette expérience commune, phénomène illustré par Mandler par l'exemple du "butcher on the bus" (voir encadré), décrit parfaitement ce que peut produire un sentiment de familiarité en l'absence de souvenir (Mandler, 1980), et peut notamment survenir lorsqu'une personne jugée familière est rencontrée dans un contexte atypique (Yovel & Paller 2004). Elle permet ainsi de définir la familiarité comme le sentiment d'avoir déjà perçu un stimulus, indépendamment de la capacité à restituer le contexte dans lequel ce stimulus a été initialement rencontré (A P Yonelinas 2001; Yovel & Paller 2004; Montaldi & Mayes 2010).

La familiarité joue un rôle crucial dans les interactions environnementales et contribue très largement à un vécu social adapté. L'altération de ce sentiment, décrit chez certains patients neurologiques et psychiatriques, contribue aux difficultés sociales et aux troubles du comportement de ces patients. En dépit du retentissement clinique majeur, l'étude des troubles de la familiarité a fait l'objet de peu de travaux, et les résultats obtenus sont peu comparables en raison des différences méthodologiques dans les procédures utilisées et de la disparité entre groupes de patients. La variabilité des méthodes employées est essentiellement due à un manque de cadre consensuel autour de l'étude de la familiarité, et de la complexité à reproduire ce processus de manière expérimentale. Différents paradigmes ont néanmoins été validés afin d'étudier la familiarité dans des tâches de reconnaissance. Nous proposons dans la première partie de ce travail de détailler le contexte théorique dans lequel la familiarité a été étudiée, puis de décrire les différents paradigmes utilisés, ainsi que leurs intérêts mais

également leurs limites dans l'étude de ce processus. Nous exposerons ensuite les différentes hypothèses issues de ces travaux concernant les réseaux cérébraux engagés dans l'émergence du sentiment de familiarité.

Mandler's "Butcher-on-the-bus":¹

"Consider seeing a man on a bus whom you are sure that you have seen before; you know him in that sense. Such a recognition is usually followed by a search processing asking, in effect, Where could I know him from? Who is he? The search process generates likely contexts (Do I know him from work, is he a movie star, a TV commentator, the milkman?). Eventually the search may end with the insight, That's the butcher from the supermarket!"

The judgment of previous occurrence. (1980). *Psych Rev.* 87, 252–271.

¹ *"Vous voyez un homme dans un bus, que vous être sûr d'avoir déjà vu auparavant, vous le connaissez. Une telle reconnaissance est généralement suivie d'un processus de réflexion et d'interrogation, "Comment puis-je le connaître?, Qui est-il?". Ces réflexions génèrent des contextes possibles ('Est-ce que je le connais par le travail, est-ce un acteur, un présentateur, le laitier?'). Enfin, la réflexion s'achève avec la prise de conscience, 'C'est le boucher du supermarché!'."*

1) Les théories de la reconnaissance

Deux modèles principaux ont été proposés afin d'expliquer les mécanismes sous-jacents à la reconnaissance. Selon le premier, la reconnaissance résulterait d'un processus unique. Selon le second, deux processus différents seraient impliqués.

a) La théorie du processus unique

Dans le cadre du modèle de reconnaissance à un processus, la reconnaissance dépendrait de la familiarité. Ainsi, la réexposition à un stimulus activerait une représentation mnésique dont l'intensité serait directement corrélée au sentiment de familiarité associé à ce stimulus (Wixted 2009; Squire et al. 2007). La familiarité constituerait donc un processus dimensionnel pouvant être modélisé par la théorie de la détection du signal (voir **figure 1**): la perception d'un stimulus serait accompagnée d'un sentiment de familiarité, et lorsque celui-ci excéderait un certain seuil, le stimulus serait considéré comme connu, et donc reconnu (Squire et al. 2007). Selon cette théorie, lorsque le niveau de familiarité pour un item donné est proche du seuil, la reconnaissance est incertaine ; à l'inverse, plus le niveau de familiarité est distant du seuil, plus la reconnaissance (ou l'absence de reconnaissance) s'effectue avec certitude (Wixted 2009).

Dans ce cadre, l'exemple du "boucher dans le bus" serait ainsi expliqué de la façon suivante: le sentiment de familiarité engendré ne serait pas suffisamment intense pour permettre de retrouver les informations contextuelles associée à la personne rencontrée.

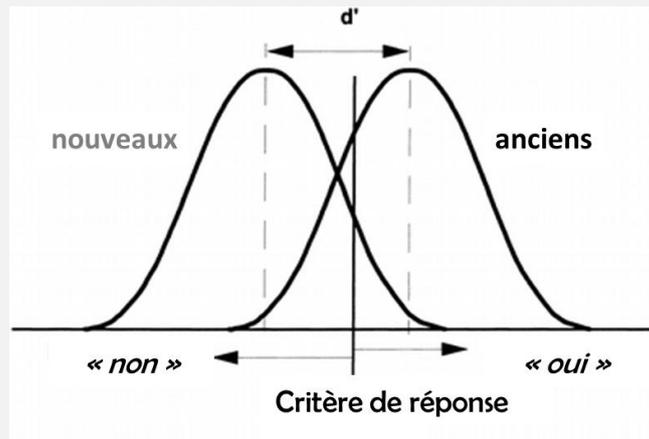


Figure 1: Illustration du modèle de reconnaissance à un processus (adapté de Wixted, Learn Mem. 2009 Jun 19;16(7):406-12)

d' : représente la distance entre les moyennes des deux distributions

La distribution des items anciens représente l'intensité de mémoire associée à un item déjà perçu.

La distribution des items nouveaux représente l'intensité de mémoire engendrée par des items non déjà perçus.

Le critère de réponse correspond au seuil de familiarité : à droite de ce critère, le stimulus est considéré comme familier, entraînant de bonnes reconnaissances mais aussi des fausses reconnaissances ; à gauche de ce critère, le stimulus est considéré comme non familier.

Sur le schéma, les distributions des items et des fausses reconnaissances sont identiques, cependant des variations sont possibles, en fonction de la qualité de l'encodage, de l'émotion associée, ou des caractéristiques communes entre items anciens et fausses reconnaissances (Norman, 2010).

b) La théorie des doubles processus

Le modèle de reconnaissance à double processus considère l'implication de deux mécanismes distincts dans la reconnaissance: la familiarité et le souvenir (John P Aggleton & Malcolm W Brown 2006; Eichenbaum et al. 2007; Aly et al. 2010). Comme dans le modèle de reconnaissance à un processus, la familiarité est considérée comme un processus

dimensionnel participant à la reconnaissance (Aly et al. 2010), mais qui toutefois, ne suffirait pas à l'expliquer. En effet, la reconnaissance impliquerait nécessairement et de manière complémentaire, le souvenir. Au contraire de la familiarité, le souvenir serait un processus catégoriel (Wais 2008) dépendant d'un mécanisme de type "tout ou rien" (Andrew P Yonelinas et al. 2010) et à l'origine de la récupération des informations contextuelles associées à un stimulus donné (Aly et al. 2010). En bref, selon cette théorie, nous serions plus ou moins familiers avec un objet, alors que nous pourrions, ou ne pourrions pas, nous souvenir des informations associées à cet objet (voir **figure 2**).

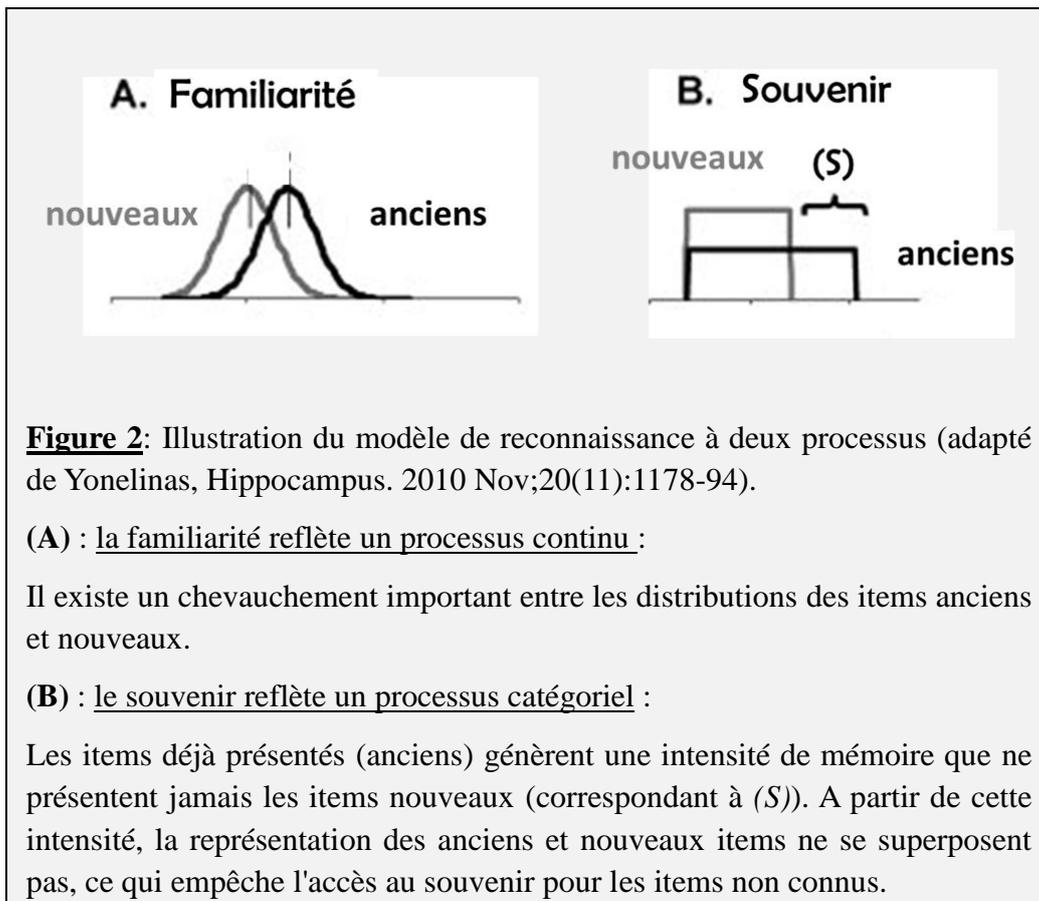
Au total, le modèle à double processus est basé sur les hypothèses suivantes (A P Yonelinas 2001) :

1. le souvenir se produit selon un processus en "tout ou rien",
2. la familiarité reflète un processus continu,
3. le souvenir entraîne des niveaux de confiance relativement importants,
4. la familiarité et le souvenir sont deux processus indépendants.

Le **tableau 1** résume les caractéristiques du souvenir et de la familiarité d'après ce modèle (Eichenbaum et al. 2007; Montaldi & Mayes 2010; Andrew P Yonelinas et al. 2010).

Tableau 1: Caractéristiques du souvenir et de la familiarité selon la théorie des doubles processus

| Processus | Implication | Traitement | | Evaluation | Confiance |
|--------------------|-----------------|------------|-------------|--------------|-----------------|
| SOUVENIR | Item + contexte | Lent | Contrôlé | Qualitative | Elevée |
| FAMILIARITE | Item | Rapide | Automatique | Quantitative | Faible à élevée |



L'intérêt d'une théorie résidant dans sa capacité à expliquer un ensemble de données complexes, la théorie des doubles processus se distingue alors de la théorie à processus unique car contrairement à cette dernière, elle a permis l'intégration et la compréhension des résultats obtenus avec différents paradigmes, que nous décrirons dans la partie suivante.

2) Paradigmes expérimentaux

a) La procédure de dissociation des processus (PDP)

La PDP, décrite par Jacoby (Yonelinas & Jacoby 1996), a été utilisée afin d'évaluer les contributions relatives du souvenir et de la familiarité dans la reconnaissance. Elle se déroule en deux parties: une phase d'apprentissage et une phase de test. Au cours de la phase d'apprentissage, une série d'items est présentée au participant. Lors de la phase de test, une nouvelle série d'items est présentée, associant certains items déjà présentés lors de la phase d'apprentissage à de nouveaux items. La tâche du sujet consiste alors à reconnaître les items présentés lors de la première phase tout en précisant le niveau de confiance associé à chacune de ses réponses.

L'analyse des résultats à l'aide d'une courbe ROC ("receiver operating characteristics") permet d'estimer la proportion de reconnaissances correctes en fonction de la proportion de fausses reconnaissances (Sauvage 2010; Andrew P Yonelinas et al. 2010). Dans le cadre de cette analyse, on observe une asymétrie de la courbe dont le degré est indépendant des performances de reconnaissance, et reflète l'implication de deux composantes distinctes dans la reconnaissance : le souvenir et la familiarité (A P Yonelinas 2001; Eichenbaum et al. 2007 ; voir **figure 3**).

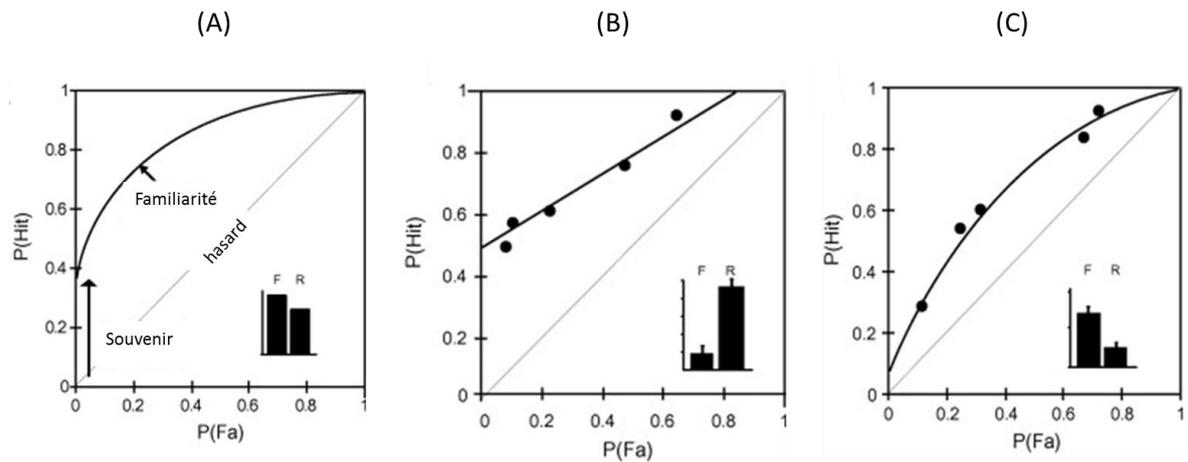


Figure 3: Courbes ROC dans différentes tâches de reconnaissance (issu de Sauvage, *Conscious Cogn.* 2010 Sep;19(3):816-28.)

($P(\text{Hit})$ = probabilité de reconnaissances correctes, $P(\text{Fa})$ = probabilité de fausses reconnaissances, F = familiarité, R = souvenir).

(A): Courbe ROC dans la reconnaissance d'un item : la fonction est courbe et asymétrique, reflétant la contribution de deux processus.

(B): Courbe ROC dans une tâche de reconnaissance d'items à niveau de familiarité comparable : la fonction est droite et asymétrique avec une intersection avec l'axe des ordonnées positive, traduisant une distribution des bonnes reconnaissances dépassant (en termes d'intensité de mémoire) celle des fausses reconnaissances.

(C): Courbe ROC dans une tâche de reconnaissance basée sur la familiarité : la fonction est symétrique et l'intersection avec l'axe des ordonnées est proche de zéro, reflétant des distributions gaussiennes pour les bonnes et fausses reconnaissances avec un chevauchement important entre ces deux distributions.

b) Procédures de reconnaissance d'associations

Ces études se déroulent également en deux phases : une phase d'apprentissage et une phase de test. Les stimuli utilisés correspondent à des paires d'items de même nature (mots, visages...). Au cours de la phase d'apprentissage, ces différentes paires sont présentées au participant. Une tâche supplémentaire peut être ajoutée durant cette phase afin de faciliter l'encodage des stimuli (par exemple, identifier si les stimuli présentés sont des objets vivants ou non vivants). Dans la phase de test, trois types de paires sont présentées: des paires dites

"identiques" semblables à celles présentées lors de la phase d'apprentissage, des paires dites "recombinées" associant des items issus de paires différentes, et des paires dites "nouvelles" associant de nouveaux items. La tâche du sujet consiste à retrouver les paires identiques (voir **figure 4**).

L'avantage de ce type de paradigme est de pouvoir étudier le souvenir tout en contrôlant le niveau de familiarité. Les paires identiques et les paires recombinaées comportent chacune des items déjà perçus au cours de la phase d'apprentissage, et leurs niveaux de familiarité sont donc considérés comme équivalents. La discrimination entre ces paires dépend alors uniquement du souvenir lié aux associations entre items (Yonelinas & Jacoby 1996; Diana et al. 2006).

Cependant, il a été démontré que dans certains cas, les différents stimuli présentés au sein d'une même paire pouvaient être encodés ensemble et ne formaient plus qu'un seul item (Diana et al. 2008; Montaldi & Mayes 2010; Diana & Charan Ranganath 2011). Dans ces conditions, la reconnaissance ne serait donc plus uniquement liée au souvenir des stimuli associés lors de la présentation initiale, mais liée au sentiment de familiarité pour le nouvel item formé.

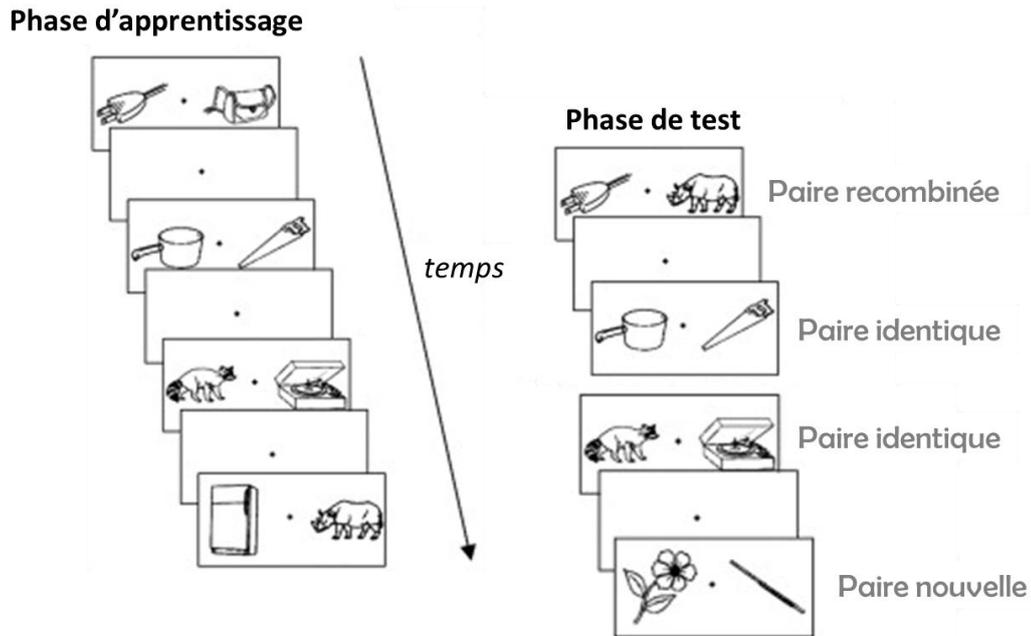


Figure 4: Exemple d'étude d'association (adapté de Luck, *Psychiatry Res.* 2009 Aug 30;169(1):39-42.

Lors de la phase d'apprentissage, différentes paires d'items sont présentées au participant.

Lors de la phase de test, les participants doivent détecter les paires identiques, c'est-à-dire les paires d'items présentés ensemble lors de l'encodage.

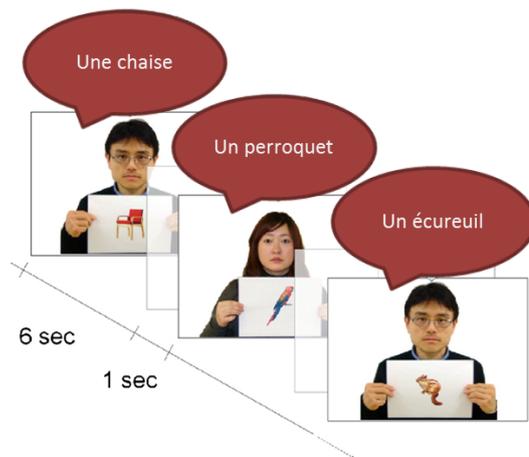
c) Procédure de mémoire de source

Le principe des études de mémoire de source est de différencier la mémoire d'un item et celle de son contexte. Le contexte définit l'environnement dans lequel est présenté un item et peut être représenté, par exemple, par l'arrière-plan d'un objet ou sa couleur pour un stimulus visuel ou encore la voix d'un orateur pour un stimulus auditif. Chacun des stimuli est donc composé d'un item associé à un contexte. De manière comparable aux études précédentes, une tâche de reconnaissance est réalisée après une phase d'apprentissage. L'évaluation porte d'abord sur la reconnaissance de l'item, et lorsque l'item est reconnu, la mémoire du contexte est testée (voir **figure 5**). Deux procédures sont généralement utilisées pour la tâche de reconnaissance : l'item peut être présenté seul, et il est demandé au sujet de se souvenir du

contexte associé à l'item lors de la phase d'apprentissage; l'item peut également être présenté dans un contexte, et la tâche du sujet consiste à déterminer si le contexte est identique à celui utilisé au cours de l'apprentissage.

Comme pour les paradigmes précédemment décrits, les études de mémoire de source permettent de dissocier l'implication du souvenir et de la familiarité dans des tâches de reconnaissance. En effet, la reconnaissance d'un item indépendamment de son contexte y est considérée comme étant basée sur un sentiment de familiarité alors que, lorsque le participant parvient à retrouver le contexte dans lequel l'item a été présenté, sa réponse est considérée comme liée au souvenir (Andrew P Yonelinas et al. 2010). Néanmoins, une des limites de cette procédure est la spécificité de la question posée au participant. En effet, il est possible que la réponse du participant se base sur un élément contextuel autre que celui testé par la tâche (par exemple, le sentiment plaisant ou déplaisant ressenti, un bruit survenu au même moment ; Andrew P Yonelinas et al. 2010; Song et al. 2011). On considérera alors que la reconnaissance de l'item est liée au seul sentiment de familiarité, alors que les participants sont en mesure de se souvenir d'informations contextuelles, indépendamment de leur pertinence pour la tâche (Diana & Charan Ranganath 2011). Afin de pallier à cette limite, Song et al. (2011) ont proposé une étude de mémoire de source dans laquelle le rappel du contexte était libre.

(A) Phase d'apprentissage



(B) Phase de test

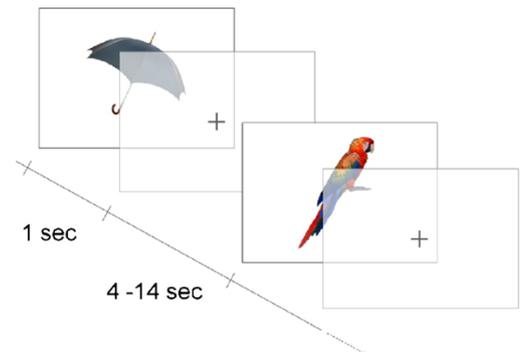


Figure 5: Exemple d'étude de source (adapté de Mugikura et al., *Neuropsychologia*. 2010 May;48(6):1543-50).

(A) Au cours de la phase d'apprentissage, il est demandé aux participants de porter attention à l'objet sur l'image ainsi qu'à la personne qui la présente.

(B) Au cours de la phase de test, les participants doivent juger si l'image a déjà été présentée, et si c'est le cas, retrouver la personne qui lui était associée.

Les tâches de reconnaissance d'associations et de mémoire de source suggèrent de la même manière que la reconnaissance d'un item est régulée par la familiarité, alors que le souvenir permet de se remémorer du contexte de présentation de l'item. Or, plusieurs auteurs ont montré que la familiarité pouvait contribuer à la mémoire de source lorsque l'item et son contexte étaient unis lors de l'encodage (Diana et al. 2008; Montaldi & Mayes 2010). La contribution de la familiarité dépendrait alors de la façon dont l'élément et le contexte sont traités initialement. Ceci a été vérifié chez des patients présentant des troubles mnésiques mais chez lesquels la familiarité était préservée (John P Aggleton & Malcolm W Brown 2006; Squire et al. 2007). Lors d'études de reconnaissance chez ces patients, le déficit était moins important lorsque les conditions de présentation favorisaient l'encodage de deux stimuli en un item unique (par exemple, un objet et sa couleur ; Andrew P Yonelinas et al. 2010). Par

ailleurs, les performances de reconnaissance s'appuieraient davantage sur le souvenir dans les cas où l'information de source serait utilisée comme une association contextuelle arbitraire (par exemple, l'arrière-plan d'un objet n'ayant pas de lien avec l'objet présenté ; Diana et al. 2008).

d) La procédure Remember/Know (R/K)

Dans les études R/K, une phase d'apprentissage précède également une tâche de reconnaissance. Différents items sont présentés successivement durant la phase d'apprentissage. Lors de la phase de test, ces mêmes items, ainsi que de nouveaux items sont présentés. La tâche du participant consiste à reconnaître les items perçus au cours de la première phase, tout en précisant "*je me souviens*" ("remember") lorsqu'il se souvient avoir perçu ce stimulus ou "*je sais*" ("know") lorsqu'il n'a pas de souvenir de la présentation du stimulus, mais que le sentiment de familiarité produit est suffisant pour qu'il pense l'avoir déjà perçu (Diana et al. 2006 ; voir **figure 6**). Initialement développées par Tulving (1985) pour distinguer la mémoire sémantique de la mémoire épisodique, les tâches R/K sont aujourd'hui fréquemment employées dans la discrimination du souvenir et de la familiarité. Dans ce contexte, les réponses "remember" sont associées au souvenir, et les réponses "know" à la familiarité.

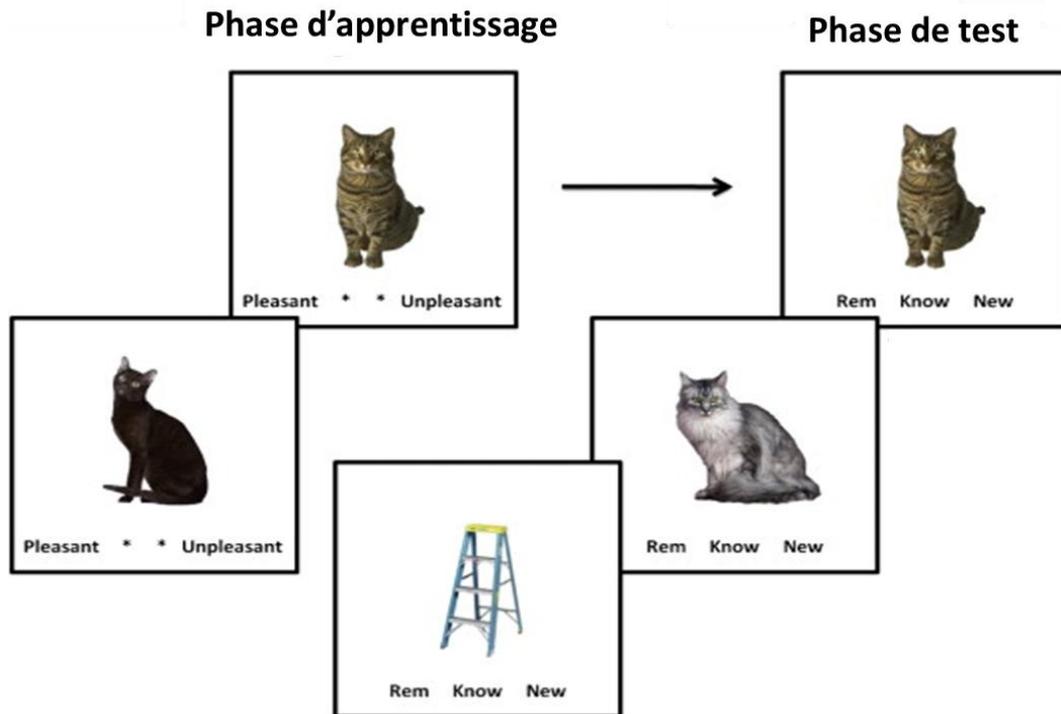


Figure 6: Exemple d'étude remember / know (issu de Dennis et al., Neuroimage. 2012 Feb 1;59(3):2982-93).

(*Rem* = remember, *Know* = know, *New* = nouveau, *Pleasant* = plaisant, *Unpleasant* = déplaisant).

Durant la phase d'apprentissage, les participants effectuent un jugement d'appréciation sur l'image afin d'améliorer l'encodage (« pleasant » pour les items plaisants, et « unpleasant » pour les items non plaisants).

Durant la phase de test, les participants répondent « remember » lorsqu'ils se souviennent de la première présentation, « know » si l'image semble familière, « new » s'ils estiment n'avoir jamais vu l'image.

Ces études présentent l'avantage de ne pas limiter l'évaluation du souvenir à un détail du contexte, au contraire des tâches de mémoire de source. Le caractère subjectif des réponses permet en effet d'évaluer le souvenir des participants sans a priori. Toutefois, la difficulté qui en résulte concerne l'absence de vérification de la mémoire de source pour les réponses "remember" (Diana et al. 2006). Dans ce contexte, une étude a été réalisée afin d'objectiver les choix de réponses. Les résultats ont montré que les sujets se souvenaient du contexte dans

70% des cas où ils répondaient "remember", et dans 58% des cas où ils répondaient "know" (Wais 2008). Les réponses liées à la familiarité impliqueraient donc un souvenir du contexte, dans plus de la moitié des cas. Pour cet auteur, ces résultats témoigneraient de l'absence de différence entre souvenir et familiarité, la variable testée serait l'intensité de la mémoire. Le plus bas niveau de l'intensité serait alors représenté par les réponses "know" indépendamment des capacités de se souvenir du contexte (Wais 2008)

e) Procédures sans apprentissage

La particularité des études utilisant ce type de procédures est l'emploi de stimuli naturellement familiers pour le sujet. Deux types de stimuli sont utilisés: les items "célestres" estimés connus par l'ensemble de la population, et les items "proches" concernant l'environnement personnel des sujets (voir **figure 7**). Ces études n'impliquent donc pas d'apprentissage et la tâche du sujet consiste à détecter les stimuli familiers parmi l'ensemble des stimuli présentés.

Ces études, en ne faisant pas intervenir de phase préalable d'apprentissage, permettent de tester spécifiquement la familiarité sans implication du souvenir. Elles supposent néanmoins de s'assurer au préalable du niveau de familiarité des participants avec les stimuli utilisés. La présentation d'items "familiers proches" implique une sélection des stimuli adaptés à chacun des participants, et garantit ainsi un niveau minimal de familiarité que ne permet pas l'utilisation d'items "familiers célestres", ceux-ci pouvant être inconnus pour certains participants. Ainsi, l'utilisation de stimuli "familiers proches" assure un niveau de familiarité comparable entre les participants que ne permet pas celle de stimuli "familiers célestres", qui engendrent des sentiments de familiarité variables en fonction des participants et de leur contexte culturel.

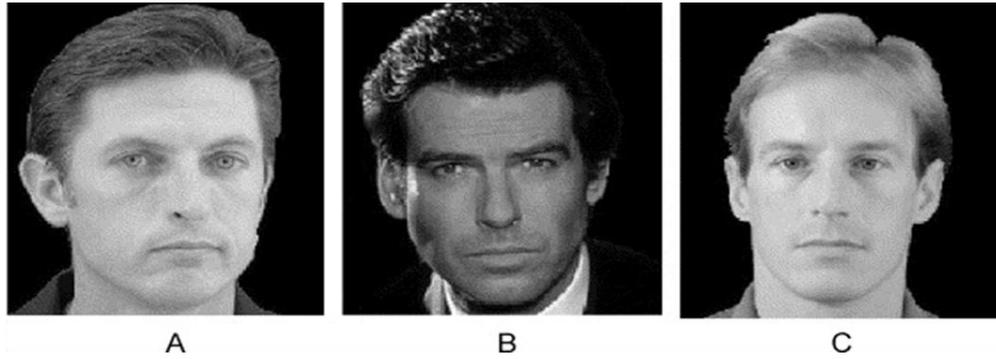


Figure 7: Exemples de stimuli utilisées au cours d'une étude sans apprentissage (issue de Gobini et al., Neuroimage. 2004 Aug;22(4):1628-35).

Exemple de stimuli utilisé lors d'une tâche sans apprentissage: (A): visage d'une personne familière proche pour le participant. (B): visage d'une personne célèbre. (C): visage d'une personne non familière.

f) Synthèse

L'ensemble de ces paradigmes a contribué à la dissociation entre souvenir et familiarité au sein du phénomène de reconnaissance bien que selon certains auteurs, une confusion persiste entre ces deux processus (Squire et al. 2007; Montaldi & Mayes 2010; Song et al. 2011). Selon eux, les paradigmes, visant à dissocier l'étude du souvenir de celle de la familiarité, testeraient davantage la différence entre intensités de souvenir fort et faible (Squire et al. 2007; Wixted 2009), inscrivant la reconnaissance dans un modèle à un processus, au sein duquel le souvenir et la familiarité représenteraient différentes intensités d'une même variable.

La plupart des auteurs considère néanmoins l'implication de deux processus dans la reconnaissance et plusieurs données récentes témoignent de cette dissociation. Par exemple, des études de patients cérébro-lésés ont montré des déficits isolés du souvenir avec familiarité préservée. De même, des études en potentiels évoqués ont mis en évidence deux composantes distinctes dans la reconnaissance. Des activités cérébrales liées à la reconnaissance se

produiraient à des temps différents et dans des régions distinctes, suggérant la participation de deux processus distincts (Eichenbaum et al. 2007; Diana & Charan Ranganath 2011).

3) Corrélats neuronaux

Le modèle de reconnaissance à double processus a connu un nouvel essor avec la mise en évidence de ses bases neuro-anatomiques (M W Brown & J P Aggleton 2001). Des études anatomiques ont identifié les principales sous régions du lobe temporal médian (LTM) et suggéré une organisation fonctionnelle (Eichenbaum et al. 2007). Le LTM peut être divisé en quatre structures principales (voir **figure 8**): le cortex périrhinal (CxPR), le cortex parahippocampique (CxPH), le cortex entorhinal (CxER), et l'hippocampe (HC). Bien que le rôle de ces structures dans le souvenir et la familiarité fasse encore débat, de nombreux auteurs s'entendent sur l'implication du CxPR dans la familiarité et de l'HC dans le souvenir (M W Brown & J P Aggleton 2001; Eichenbaum et al. 2007; Squire et al. 2007; Kafkas & Migo 2009; Andrew P Yonelinas et al. 2010). Lors d'une méta-analyse portant sur des études de reconnaissances, le rôle de l'HC a été montré dans 16 des 19 études ayant identifié des activations liées au souvenir. De plus, 13 des 15 études ayant mis en évidence des activations relatives à la familiarité ont montré l'implication du CxPR (Eichenbaum et al. 2007). Par ailleurs, il est reconnu que le traitement des informations spatiales permettant d'extraire le contexte serait assuré par le CxPH (Eichenbaum et al. 2007). Ainsi, le CxPR traiterait principalement les informations relatives à l'objet, et l'HC interviendrait en associant l'item et son contexte, comme le représente la **figure 9** (Eichenbaum et al. 2007; Andrew P Yonelinas et al. 2010).

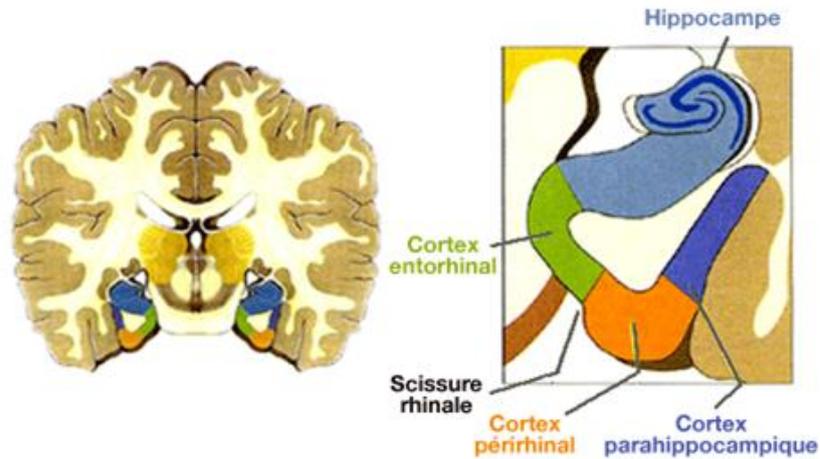


Figure 8: Représentation schématique des structures du lobe temporal médial (issu de *le cerveau à tous les niveaux*, http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_07/i_07_cr/i_07_cr_tra/i_07_cr_tra.html).

Ces résultats ne sont cependant pas unanimes, et par exemple, l'implication du CxPR dans le souvenir a été montrée au cours d'études d'associations d'items (Squire et al. 2007). Néanmoins, nous avons vu précédemment que deux stimuli pouvaient, dans certains cas, être encodés de façon à ne former qu'un item. Dans ces conditions, la reconnaissance pourrait être liée au sentiment de familiarité pour le nouvel item formé. Ainsi, l'activation du CxPR dans ce type de tâche ne permet pas d'exclure son rôle dans la familiarité. Il serait d'une manière générale difficile d'évaluer le rôle du CxPR dans le souvenir, compte tenu du sentiment de familiarité associé (Montaldi & Mayes 2010).

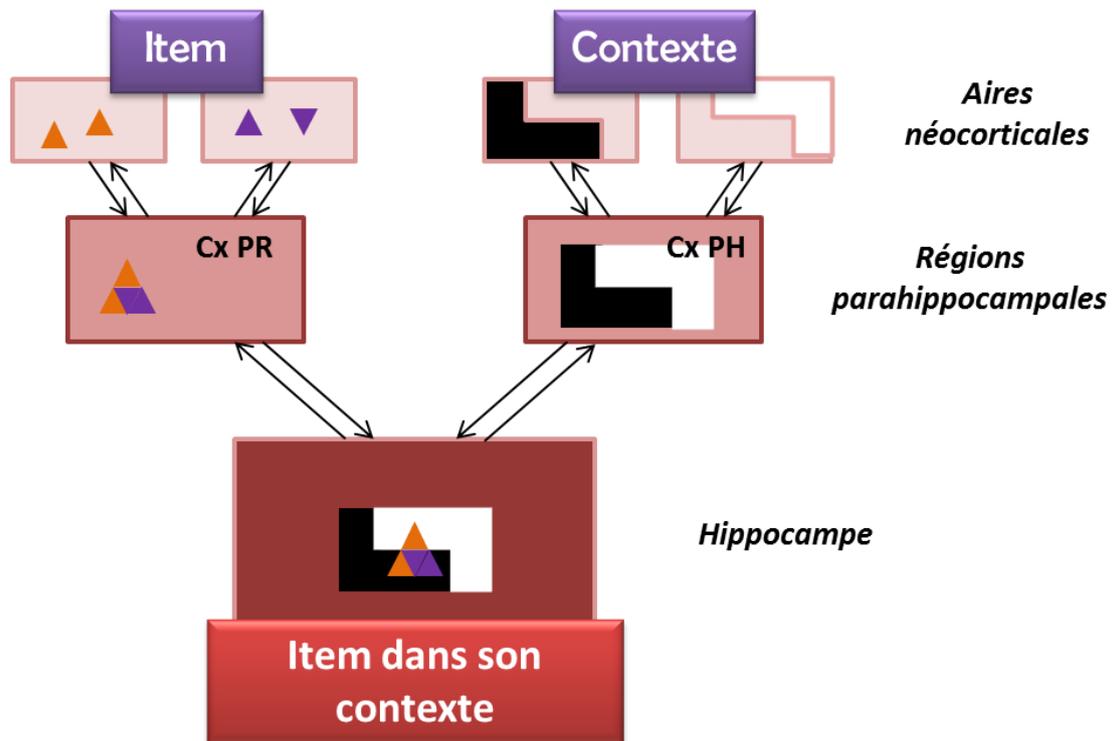


Figure 9: Organisation fonctionnelle du lobe temporal médian (adapté de Eichenbaum, Annu Rev Neurosci. 2007;30:123-52.)

(Cx PR : cortex péri-rhinal, Cx PH : cortex para-hippocampique).

Le cortex péri-rhinal reçoit les informations relatives à l'item.

Le cortex para-hippocampique reçoit les informations contextuelles.

L'hippocampe reçoit l'ensemble des informations et permet une ré expérimentation de l'item dans son contexte.

Les informations sont ensuite renvoyées aux aires néocorticales par feed-back.

Par ailleurs, une autre méthode d'étude de la familiarité est l'évaluation du niveau de confiance telle qu'elle a été proposée dans la PDP (Eichenbaum et al. 2007). En effet, les aires cérébrales dont l'activité est corrélée au niveau de confiance sont identifiées comme impliquées dans la familiarité, et permettent ainsi d'envisager la familiarité de manière quantitative (Daselaar et al. 2006). Dans ce contexte, il a été montré l'implication du CxPR dans le niveau de confiance associé à la reconnaissance (Eichenbaum et al. 2007).

D'autres structures cérébrales sont également impliquées dans les mécanismes de souvenir et de familiarité. Dans leurs travaux, associant une étude expérimentale à une méta-analyse, Qin et al. (2012) ont cherché à mettre en évidence les réseaux cérébraux liés au soi, et ceux liés à la familiarité. Au sein de leur étude, comme dans leur méta-analyse, ces auteurs n'ont utilisé que la familiarité "proche", c'est-à-dire faisant référence à la famille, les amis ou collègues des participants. Ces auteurs ont ainsi montré une activité neuronale spécifique de structures corticales antérieures, telles que le cortex cingulaire antérieur (CCA) et l'insula, dans le traitement des stimuli faisant référence au soi, et d'une structure postérieure, telle que le cortex cingulaire postérieur (CCP) dans le traitement des stimuli familiers (Qin et al. 2012). Le rôle du CCP, et plus particulièrement du précuneus, dans la familiarité a déjà été suggéré (Gobbini & Haxby 2006; Jurjanz et al. 2011; Cloutier et al. 2011; Qin et al. 2012). Pour Gobbini & Haxby (2006), les activations du CCP et du précuneus seraient générées par les stimuli familiers, et le précuneus jouerait un rôle majeur dans l'acquisition de la familiarité. Le précuneus pourrait être impliqué dans le sentiment associé aux visages pertinents pour soi, du fait de leur familiarité (Cloutier et al. 2011).

Hormis ces régions du cortex cingulaire, d'autres régions ont été identifiées comme régions communes aux stimuli familiers et liés au soi. Il a par exemple été montré que des lésions du cortex préfrontal (CxPF) avaient des conséquences sur le souvenir ou la familiarité (Andrew P Yonelinas et al. 2010). Pour certains auteurs, le rôle des structures hippocampiques et para-hippocampiques serait équivalent dans le souvenir et la familiarité, dont la dissociation serait en partie régulée par le CxPF (Squire et al. 2007).

Un dysfonctionnement des structures, précédemment décrites dans les mécanismes de reconnaissance, pourrait donc contribuer à des déficits de souvenir ou de familiarité. Or, de récentes études ont montré une connectivité anormale entre les structures préfrontales et la

formation hippocampique chez les patients schizophrènes (Esslinger et al. 2009). Par ailleurs, il a été montré que la reconnaissance était préservée dans la schizophrénie (SCZ), en dépit d'un déficit du souvenir (J Daniel Ragland et al. 2006). La difficulté à associer les informations contextuelles entre elles, problème majeur dans la SCZ, serait à l'origine de cette altération des processus de souvenir. L'étude de la familiarité chez ces patients semble moins évidente. Le déficit du souvenir pourrait être compensé par une augmentation du sentiment de familiarité, visant à préserver la reconnaissance. Il existerait alors une surreprésentation de la familiarité dans les processus de reconnaissance (J Daniel Ragland et al. 2006, Plailly et al. 2006). Un tel phénomène a également été suggéré dans la maladie d'Alzheimer (MA). Dans une étude de reconnaissance réalisée auprès de trois groupes de sujets (sains, trouble cognitif léger, MA), il a été montré que l'activation de l'HC était inversement corrélée à la sévérité des troubles, tout comme celle du CxPH (Petrella et al. 2007). L'activation du CCP, structure décrite comme liée à la familiarité (Qin et al. 2012), serait quant à elle corrélée à l'intensité des symptômes (Petrella et al. 2007). Ces résultats reflèteraient donc une désactivation des structures impliquées dans le souvenir au cours de la maladie, parallèlement à l'activation progressive des régions liées à la familiarité. Dans ces deux pathologies, le déficit du souvenir en partie lié à un dysfonctionnement de l'HC, pourrait entraîner une augmentation de la contribution de la familiarité dans les processus de reconnaissance. L'altération du sentiment de familiarité chez ces patients correspondrait finalement à une hyper-familiarité, pouvant générer de fausses reconnaissances, phénomène décrit dans chacune de ces pathologies.

Enfin, la divergence des résultats concernant les différentes régions cérébrales impliquées dans la familiarité résulte très certainement des différences entre les théories sous-jacentes, ainsi que des paradigmes utilisés. Nous nous proposons donc d'étudier les corrélats neuronaux

de la familiarité par une méthode méta-analytique. L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence les régions cérébrales associées à la familiarité. Et au-delà d'une analyse globale, nous souhaitons déterminer les fonctions spécifiques des structures impliquées dans le traitement de la familiarité. Notre objectif secondaire est donc de mettre en évidence l'impact des procédures utilisées dans l'étude de la familiarité sur les résultats obtenus. Le CxPR, ainsi que le CCP, semblent être des structures clés dans la familiarité. Néanmoins, les variabilités du concept même de la familiarité, et par conséquent des méthodes utilisées, ne permettent actuellement pas de rendre compte précisément des corrélats neuronaux de la familiarité (Aly et al. 2011). En effet, nous pensons que les divergences de résultats correspondent finalement à des différences d'évaluation de la familiarité. Nous suggérons que l'analyse différenciée de la familiarité en fonction du type de stimulus, de la procédure utilisée, ou de la méthode d'analyse, permettra d'expliquer la variabilité des données actuelles de la littérature. Nous analyserons donc distinctement les données en fonction des paradigmes utilisés, et nous nous intéresserons plus particulièrement aux activations au sein du système limbique, qui regroupe l'ensemble des structures précédemment décrites (CCA, CCP, CxER, CxPR, CxPH, HC). Enfin, nous tenterons d'en évaluer les conséquences en pathologie, et plus particulièrement dans l'étude d'une maladie neuro-développementale, la schizophrénie, et d'une maladie neuro-dégénérative, la maladie d'Alzheimer.

B. METHODE

1) Intérêt d'une méta-analyse

En Neurosciences, comme dans de nombreuses autres disciplines scientifiques, les avancées scientifiques ont été le fruit de travaux de recherche expérimentale. Ces recherches se basent sur l'emploi de tests empiriques permettant de confirmer ou d'infirmer une ou plusieurs hypothèses émises à partir des connaissances actuelles. Cependant, ces progrès ont également été portés par la synthèse et la modélisation des données existantes que proposent les méta-analyses (Yarkoni et al. 2010). Ces dernières études, construites sur des résultats accumulés au cours d'expérimentations antérieures, permettent en effet de surpasser certaines limites méthodologiques et statistiques imposées par les études individuelles. Ces dernières sont fréquemment réalisées avec de faibles effectifs, et les seuils statistiques utilisés sont généralement rigoureux ($p < 0.001$ ou moins). Dans ce contexte, les activations détectées ne représentent souvent qu'une partie restreinte des effets réels, générant alors l'illusion d'une activation spécifique (Yarkoni et al. 2010). Ces études individuelles sont également contraintes à d'autres limites comme le taux de faux positifs, estimé à 15% par certains auteurs (T. D. Wager et al. 2007), ou l'absence de répliques directes d'études, au détriment de répliques "conceptuelles" différant par la méthode ou le contexte d'étude. L'approche méta-analytique permet ainsi de compléter l'approche expérimentale traditionnelle (Eichenbaum et al. 2007).

2) Procédure

a) Sélection des articles et extraction des données

Dans le cadre de cette thèse, les articles ont été sélectionnés à partir d'une recherche systématique sur mots-clés dans la base de données internet PubMed (*U.S. National Library of Medicine*). Les **critères de sélection** appliqués pour le recueil des articles étaient les suivants :

- études réalisées chez des sujets adultes,
- études réalisées en imagerie fonctionnelle : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou tomographie par émission de positons (TEP),
- études impliquant une tâche testant la familiarité.

Comme décrit précédemment, nous avons défini la familiarité comme le sentiment d'avoir déjà perçu un stimulus, indépendamment de la capacité à restituer le contexte dans lequel ce stimulus a été initialement rencontré (A P Yonelinas 2001; Yovel & Paller 2004; Montaldi & Mayes 2010).

Nous avons donc utilisé la base de données PubMed pour la sélection des études, à partir des termes [(fMRI ou PET ou BOLD) et familiar*]. Nous avons utilisé ces critères afin d'englober la majorité des études en imagerie ayant testé les corrélats neuronaux de la familiarité. Nous n'avons pas de critères concernant la date. La dernière interrogation de la base a été effectuée le 31 décembre 2011, néanmoins nous avons continué à surveiller la littérature grâce à des alertes mails basées sur les mêmes mots clés.

Nous avons également appliqué des **critères de non inclusion** aux articles sélectionnées à partir de la lecture des titres et des résumés:

- études ne concernant pas l'examen des fonctions cognitives,
- articles de synthèse : revues et méta-analyses, afin d'éviter d'inclure les résultats d'une étude à plusieurs reprises,
- études ne concernant pas l'humain,
- études comportementales, sans mesure associée du signal cérébral,
- articles non rédigés en français ou en anglais.

Parmi les articles restants, une lecture approfondie des articles a permis d'écartier des études sur la base de **critères d'exclusion secondaires** :

- études en régions d'intérêt,
- études de connectivité, études en EEG ou MEG,
- études ne testant pas spécifiquement la familiarité,
- études testant les phases d'apprentissage uniquement,
- absence de coordonnées dans un espace stéréotaxique: MNI (référentiel du Montreal Neurological Institute), ou Talairach, (Talairach & Tournoux 1988),
- absence de données chez le sujet sain.

Au total, nous avons inclus les études remplissant l'ensemble de ces conditions et réalisées

chez le sujet sain. De plus, nous avons également retenu les données acquises dans les groupes contrôles d'études de patients, quand ces données étaient fournies indépendamment des comparaisons de groupe. Pour chacun des articles inclus dans la méta-analyse, nous avons extrait les coordonnées (foci) correspondant aux activations significatives pour les contrastes impliquant le souvenir, la familiarité et le Soi. Nous avons également recueilli le nombre de sujets inclus, le type de paradigme expérimental, la modalité d'imagerie (IRMf ou TEP), le référentiel spatial (MNI ou Talairach), les contrastes pour lesquels des activations significatives étaient reportées et le nombre de foci pour chacun des contrastes.

Selon la même procédure, nous avons sélectionnée les études réalisées chez des patients souffrant de pathologies neurodéveloppementales (schizophrénie, SCZ) et neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, MA). Sur la base des critères précédemment cités, nous avons inclus les études comparant les activations liées à la familiarité des patients à celles des sujets contrôles. Pour cette partie, nous avons donc utilisé comme **critère d'exclusion secondaire complémentaire** :

- l'absence de contraste patients / témoins sains.

b) Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée en utilisant la méthode *Activation Likelihood Estimation* (ALE) développée dans le logiciel GingerALE version 2.1 (Turkeltaub et al., 2012). Les foci provenant des études "sources" sont considérés non pas comme des points isolés mais comme une densité de probabilité centrée sur les coordonnées reportées (Laird et al. 2005; Eickhoff et al. 2009; Turkeltaub et al. 2012). Chaque coordonnée a été modélisée comme une fonction gaussienne dans laquelle la largeur du pic à mi-hauteur était calculée et

pondérée en fonction du nombre de sujets. Nous avons, de plus, utilisé une méthode de seuillage (*False Discovery Rate*), destinée à corriger l'effet de comparaison multiple, en fixant comme valeur de significativité $p_{\text{FDR}} = 0.01$. Enfin, les valeurs minimum de volumes de clusters mis en évidence étaient fixées à 200mm^3 .

Nous avons déterminé un référentiel stéréotaxique commun, et avons choisi l'espace de Talairach, TAL (Talairach & Tournoux 1988), du fait de son utilisation plus courante. Nous avons donc convertit dans le TAL, lorsque cela s'avérait nécessaire, l'ensemble des coordonnées référencées dans le référentiel MNI à l'aide du logiciel GingerALE (<http://www.brainmap.org/ale/>). Nous avons ensuite regroupé les données en fonction du contraste et du paradigme expérimental utilisé.

Nous avons effectué un premier niveau d'analyse globale, sur cerveau entier, des régions impliquées dans la familiarité. Nous nous sommes ensuite focalisés sur le système limbique (dont le rôle a déjà été montré dans le souvenir et la familiarité) par application d'un "masque limbique", pour analyser spécifiquement les rôles des structures le composant (voir **figure 10**). Nous avons alors analysé distinctement les contrastes impliquant des stimuli familiers "proches" de ceux impliquant des stimuli familiers "célèbres" au sein des procédures sans apprentissages. Nous avons ensuite analysé le contraste souvenir / familiarité, à partir, d'une part, des procédures d'associations et d'autre part des procédures R/K. Enfin, nous avons analysé les données des études dans lesquelles avait été étudié le niveau de confiance au sentiment de familiarité. Nous souhaitons ainsi confirmer le rôle du CCP et du CxPR dans la familiarité et déterminer leurs fonctions spécifiques. Nous souhaitons également mettre en évidence la relation entre les différences de résultats et la variabilité des méthodes utilisées, ainsi que les régions dont l'activation était liée au sentiment de familiarité, afin d'envisager une approche quantitative de la familiarité.

À noter que les activations relatives au traitement de stimuli liés au Soi n'ont pas été analysées ici, car le nombre de foci extrait était insuffisant.

Nous avons donc analysés les contrastes suivants :

Sur cerveau entier:

- familier (F) > non familiers (NF)

Au sein du système limbique:

- familier proche (**P**) > (**NF**) afin de mettre en évidence les activations liées à la familiarité "proche",
- familier célèbre (**C**) > (**NF**) pour rechercher les régions cérébrales impliquées dans le traitement de stimuli familiers "célèbres",
- (**P**) > (**C**) afin de rechercher une différence de traitement entre les deux types de familiarité naturelle,
- familiarité (**F**) > souvenir (**S**), puis (**S**) > (**F**) dans les études d'associations, et les études R/K, afin de comparer les procédures.
- (**F**) > (**NF**), avec activation corrélée au niveau de confiance dans la familiarité.

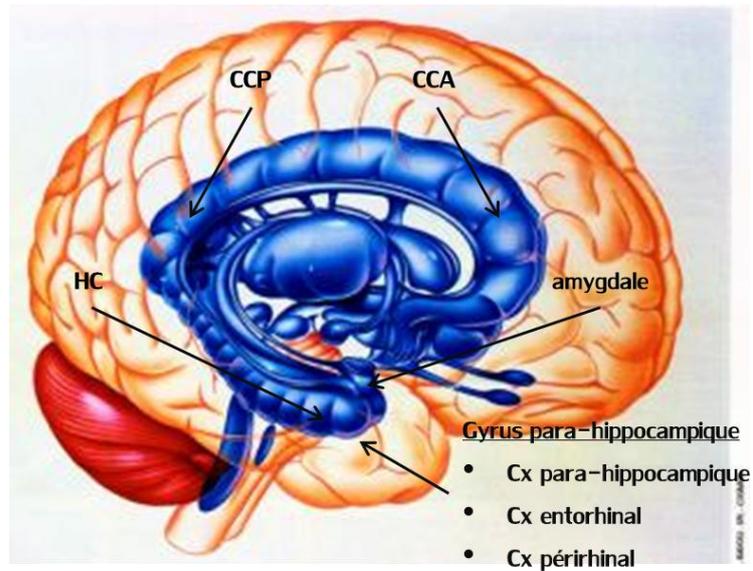


Figure 10: Représentation schématique du système limbique (*en bleu*), et des principales structures le composant, issu des *cours de neurobiologie l'Université de Montpellier II*, http://schwann.free.fr/neuroanatomie_c.html

(CCA = cortex cingulaire antérieur, CCP = cortex cingulaire postérieur, Cx = cortex, HC = hippocampe).

C. RESULTATS

1) Sélection des études

a) Sujets sains

La recherche à partir de la base de données PubMed selon les **critères de sélection** a permis de retenir 1890 articles de revues référencées anglo-saxonnes. À partir de la lecture des titres et des résumés, l'application des **critères de non inclusion** a abouti à l'exclusion de 1397 études. Parmi les 493 articles restants, la lecture approfondie des articles a permis d'écarter 392 études sur la base des **critères d'exclusion secondaire**. Au total, 101 études remplissant l'ensemble des critères ont été incluses pour notre travail, comme le représente le diagramme (**figure 11**).

b) Patients

À partir des 1890 articles retenus sur les critères de sélection, les **critères de non inclusion** nous ont permis d'écarter 1872 études. Une lecture détaillée des 13 études de patients SCZ, et des 5 études de patients MA a été réalisée. Sur la base des **critères d'exclusion secondaire**, nous avons exclu 12 études de patients SCZ, et 4 études de patients MA. Deux études ont finalement été retenues, soit une par pathologie (voir **figure 11**).

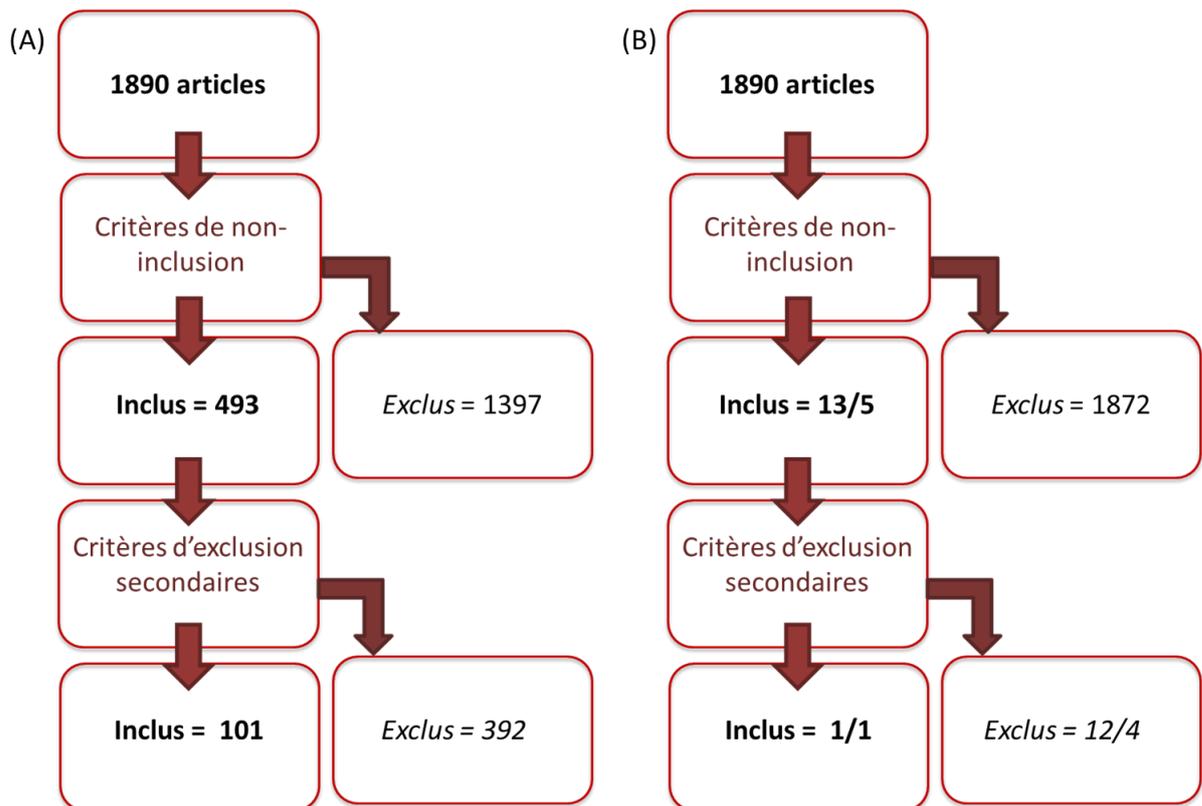


Figure 11: Diagramme de l'étude adapté du modèle de Liberati et al. (*J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):e1-34).

(A) Etudes réalisées chez les sujets sains , (B) Etudes réalisées chez les patients: Maladie d'Alzheimer / Schizophrénie.

2) Caractéristiques des études

a) Sujets sains

Les 101 études incluses portant sur des populations non cliniques correspondaient à des études expérimentales publiées en anglais, impliquant une tâche testant la familiarité et réalisées chez des sujets adultes sains. À noter que pour sept d'entre elles, les données ont été recueillies parmi les groupes de sujets contrôles d'études réalisées chez des patients (schizophrénie = 3, troubles neuro-dégénératifs = 2, épilepsie lobe temporal = 1, autistes = 1).

Selon la description faite en introduction, les études incluses correspondaient à 66 études

sans apprentissage, 13 procédures R/K, 13 études de source ou d'association, 11 évaluations du niveau de confiance, et 2 études utilisant des techniques de morphing (voir **tableau 2**). Compte tenu de la comparabilité des études de source et des études d'associations d'items, nous avons choisi de regrouper ces deux types de procédures sous le terme "études d'associations". Il est à noter que pour 4 des 101 études incluses, différents types de paradigmes ont été utilisés au sein même de l'étude, ce qui explique la différence entre le nombre de paradigmes (105) et le nombre d'études incluses (101).

Tableau 2: nombre d'études incluses par type de paradigme expérimental

| Type de paradigmes | SA | R / K | Associations | Conf. | Morphing | Total |
|----------------------------|----|-------|--------------|-------|----------|------------|
| Nombre d'inclusions | 66 | 13 | 13 | 11 | 2 | 105 |

(SA = sans apprentissage, R/K = remembeR/Know, Conf. = activations corrélées au niveau de confiance associé au sentiment de familiarité).

Pour chacune des procédures expérimentales utilisées, nous avons extrait les foci en fonction des contrastes testés, comme le présente le **tableau 3**. Les caractéristiques de l'ensemble des études incluses sont présentées dans le **tableau 10 en annexe**.

Tableau 3: Nombre de foci inclus par contraste pour chacun des paradigmes expérimentaux

| Contrastes | Sans Apprentissage | R/K | Associations | Conf. | Morphing | Total |
|------------|--------------------|-----|--------------|-------|----------|-------|
| F-0 | 193 | 19 | 33 | 79 | 4 | 328 |
| F-NF | | 15 | 14 | | | 29 |
| P-NF | 477 | | | | | 477 |
| C-NF | 88 | | | | | 88 |
| S-F | 15 | 166 | 184 | 19 | 2 | 386 |
| F-S | 33 | 46 | 33 | 18 | | 130 |
| P-C | 68 | | | | | 68 |
| Soi-NF | 72 | | | | | 72 |
| Soi-F | 36 | | | | | 36 |
| F-Soi | 23 | | | | | 23 |
| Soi-0 | 9 | | | | | 9 |
| C-0 | 64 | | | | | 64 |
| Soi-C | 3 | | | | | 3 |

(F = familier, NF = non familier, P = proche, C = célèbre, S = souvenir, R/K = remembeR/Know, 0 = ligne de base ; Conf. = corrélations avec le niveau de confiance associé au sentiment de familiarité).

b) Patients

Les deux études de patients sélectionnées correspondaient, l'une à une étude d'associations de mots utilisée auprès de patients SCZ, et l'autre, à une étude sans apprentissage, testant la familiarité avec des visages et des paysages chez des patients avec MA (voir **tableau 4**). Les caractéristiques de ces études sont précisées dans le **tableau 10 en annexe**. Compte-tenu du faible nombre de données, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse sur les résultats des patients. Néanmoins, pour comparer les corrélats neuronaux de la familiarité chez ces patients avec ceux des sujets sains, nous avons extrait les foci correspondant à des différences

d'activations entre patients et contrôles dans le traitement de stimuli familiers ($F > NF$).

Tableau 4: Caractéristiques des études de patients incluses

| Pathologies | Patients | Contraste | Paradigme | Stimuli | Foci |
|-------------|----------|-----------|--------------------|------------------|------|
| MA | 12 | C > P | Sans apprentissage | visages / scenes | 1 |
| SCZ | 13 | P > C | Associations | mots | 1 |

(MA = maladie d'Alzheimer, SCZ = schizophrénie, C = contrôles, P = patients).

3) Résultats des analyses

a) Corrélats neuronaux de la familiarité

À partir des 594 foci issus des 57 études incluses pour notre étude, l'analyse globale du contraste familier / non familier, indépendamment du type de stimuli utilisé, ($F > NF$), ($P > NF$), et ($C > NF$) a mis en évidence de façon significative une activation plus importante pour les stimuli familiers, des gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur, des gyri temporaux supérieur, moyen et inférieur, du gyrus fusiforme, du gyrus angulaire et au sein du système limbique: du CCP, du CCA, de l'HC, de l'amygdale, du cortex périrhinal et de l'insula (voir **tableau 5, figure 12**).

Nous avons précédemment montré qu'il n'existait pas, dans la littérature, de méthodologie consensuelle pour tester la familiarité, et nous avons alors décrit les paradigmes habituellement utilisés. L'intérêt d'une catégorisation des différentes études sur la familiarité selon la méthodologie étudiée est qu'il nous est alors possible de rechercher les différences d'activations en fonction de ces paradigmes, et ainsi mesurer l'impact de la méthode employée. Conformément aux données de la littérature, nous nous sommes focalisés sur les

structures du système limbique, afin d'en déterminer les fonctions spécifiques dans la familiarité.

Tableau 5: résultats de la méta-analyse ALE (Activation Likelihood Estimation) pour le contraste (F) > (NF)

| région cérébrale | lat. | BA | Coordonnées Talairach | | | vol. | score ALE |
|---|------|-----|-----------------------|-----|-----|------|-----------|
| | | | x | y | z | | |
| Régions activées dans le contraste (F) > (NF) | | | | | | | |
| Gyrus frontal supérieur | G | 8 | -20 | 30 | 44 | 232 | 0.0191 |
| Gyrus frontal moyen | G | 9 | -8 | 38 | 26 | 920 | 0.0261 |
| Gyrus frontal inférieur | G | 9 | -44 | 8 | 28 | 248 | 0.0219 |
| Gyrus frontal inférieur | D | 13 | 30 | 8 | -10 | 208 | 0.0210 |
| Gyrus frontal inférieur | G | 45 | -48 | 24 | 12 | 1728 | 0.0313 |
| Gyrus temporal supérieur | D | 38 | 28 | 12 | -26 | 224 | 0.0192 |
| Gyrus temporal moyen | D | 21 | 52 | -2 | -16 | 384 | 0.0228 |
| Gyrus temporal inférieur | G | 21 | -56 | -8 | -14 | 416 | 0.0244 |
| Gyrus fusiforme | G | 20 | -52 | -2 | -24 | 256 | 0.0230 |
| Gyrus angulaire | G | 39 | -46 | -66 | 30 | 1736 | 0.0269 |
| Cortex cingulaire postérieur | D | 23 | 6 | -56 | 20 | 3952 | 0.0290 |
| Cortex cingulaire antérieur | G | 24 | -2 | -14 | 34 | 200 | 0.0213 |
| Cortex cingulaire antérieur | G | 32 | -2 | 48 | 4 | 312 | 0.0222 |
| Gyrus parahippocampique | G | Amy | -22 | -4 | -12 | 1720 | 0.0280 |
| Gyrus parahippocampique | D | HC | 28 | -14 | -16 | 1520 | 0.0419 |
| Cortex périrhinal | G | 36 | -26 | -32 | -12 | 256 | 0.0198 |
| Insula | D | 13 | 42 | -10 | -2 | 280 | 0.0226 |

$pFDR < 0.01$, (lat. = latéralité, BA = aire de Brodmann, vol. = volume en mm^3 , D = droit, G = gauche, HC = hippocampe, Amy = amygdale).

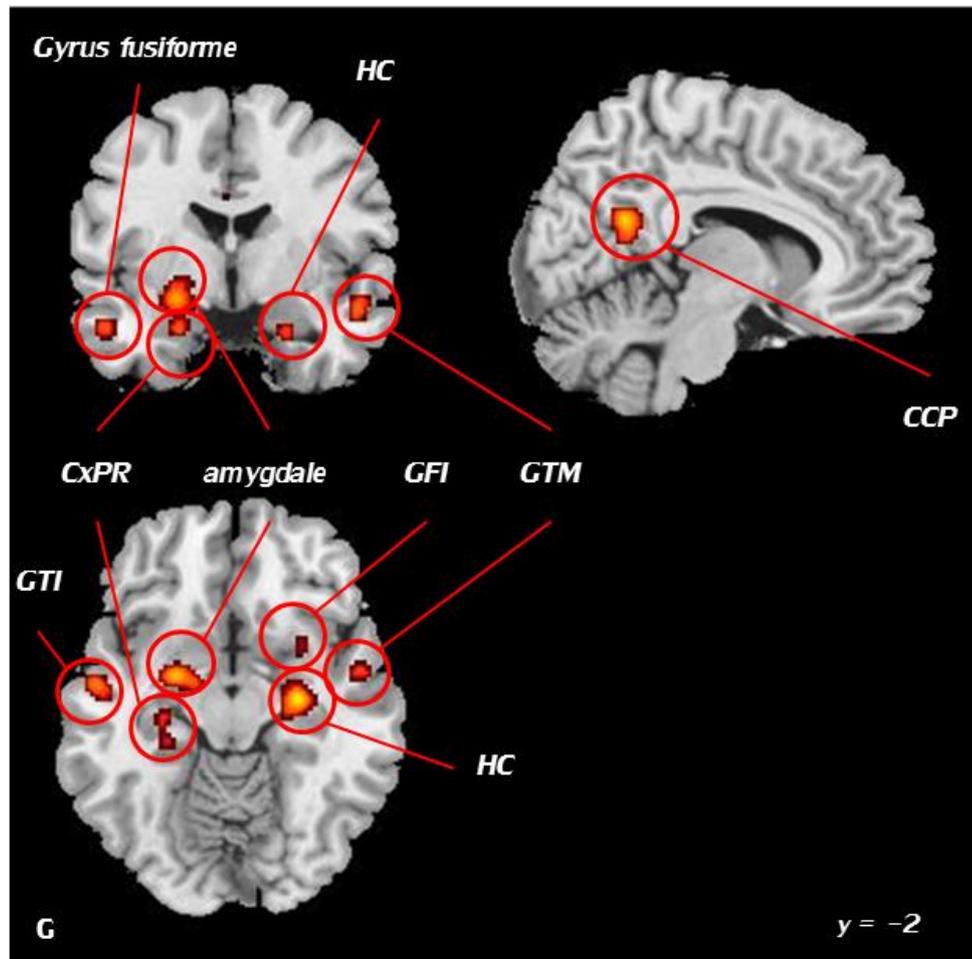


Figure 12: activations ALE (Activation Likelihood Estimation) pour le contraste (F) > (NF) sur une coupe coronale (en haut, à gauche), sagittale (en haut, à droite), et transverse (en bas), clusters > 200mm³, $pFDR < 0.01$, (G = gauche, CxPR = cortex périrhinal, CCP = cortex cingulaire postérieur, GTM = gyrus temporal moyen, GTI = gyrus temporal inférieur, GFI = gyrus frontal inférieur, HC = hippocampe).

b) Questions méthodologiques

i. Distinction familier proche / familier célèbre

Afin de distinguer les régions cérébrales spécifiques impliquées dans la familiarité selon que les stimuli utilisés étaient célèbres ou proches, nous avons, à partir des études sans apprentissage, analysé séparément les contrastes réalisés à partir de stimuli proches (P) >

(NF), de stimuli célèbres (C) > (NF), puis les contrastes montrant directement les différences d'activations entre les deux types de stimuli (P) > (C) (voir **tableau 6**).

Tableau 6: résultats de la méta-analyse ALE (Activation Likelihood Estimation) pour les contrastes (P) > (NF), (C) > (NF) et (P) > (C)

| région cérébrale | lat. | BA | Coordonnées Talairach | | | vol. | score ALE |
|---|------|-----|-----------------------|-----|-----|------|-----------|
| | | | x | y | z | | |
| Régions du système limbique activées dans le contraste (P) > (NF) | | | | | | | |
| Cortex cingulaire postérieur | D | 23 | 6 | -54 | 20 | 2296 | 0.0245 |
| Cortex cingulaire antérieur | G | 32 | -2 | 48 | 4 | 456 | 0.0221 |
| Cortex périrhinal | G | 36 | -26 | -32 | -12 | 216 | 0.0195 |
| Gyrus parahippocampique | G | Amy | -22 | -4 | -12 | 928 | 0.0227 |
| Gyrus parahippocampique | D | HC | 26 | -14 | -16 | 792 | 0.0290 |
| Régions du système limbique activées dans le contraste (C) > (NF) | | | | | | | |
| Cortex cingulaire postérieur | G | 29 | -4 | -56 | 12 | 264 | 0.0141 |
| Cortex cingulaire antérieur | G | 24 | -4 | -16 | 34 | 272 | 0.0142 |
| Gyrus parahippocampique | D | HC | 30 | -14 | -16 | 456 | 0.0160 |
| Régions du système limbique activées dans le contraste (P) > (C) | | | | | | | |
| CCP (Precuneus) | D | 31 | 8 | -62 | 24 | 720 | 0.0130 |
| CCP (Precuneus) | G | 31 | -8 | -66 | 24 | 512 | 0.0140 |
| Cortex périrhinal | D | 36 | 30 | -30 | -14 | 312 | 0.0140 |

pFDR < 0.01, (lat. = latéralité, BA = aire de Brodmann, vol. = volume en mm³, D = droit, G = gauche, HC = hippocampe, Amy = amygdale, CCP = Cortex Cingulaire Postérieur).

L'analyse du contraste (P) > (NF) a montré des différences d'activations du CxPR, du CCP, du CCA, de l'HC, et de l'amygdale. L'analyse du contraste (C) > (NF) a montré des différences d'activations du CCP, du CCA, et de l'HC. Enfin l'analyse du contraste (P) > (C) a mis en évidence les activations différentielles du Cx PR, et du CCP (voir **figure13**). Ainsi, le

CCA et le CCP semblent impliqués dans le traitement de stimuli naturellement familiers, alors que le CxPR serait plus spécifique du traitement des stimuli proches.

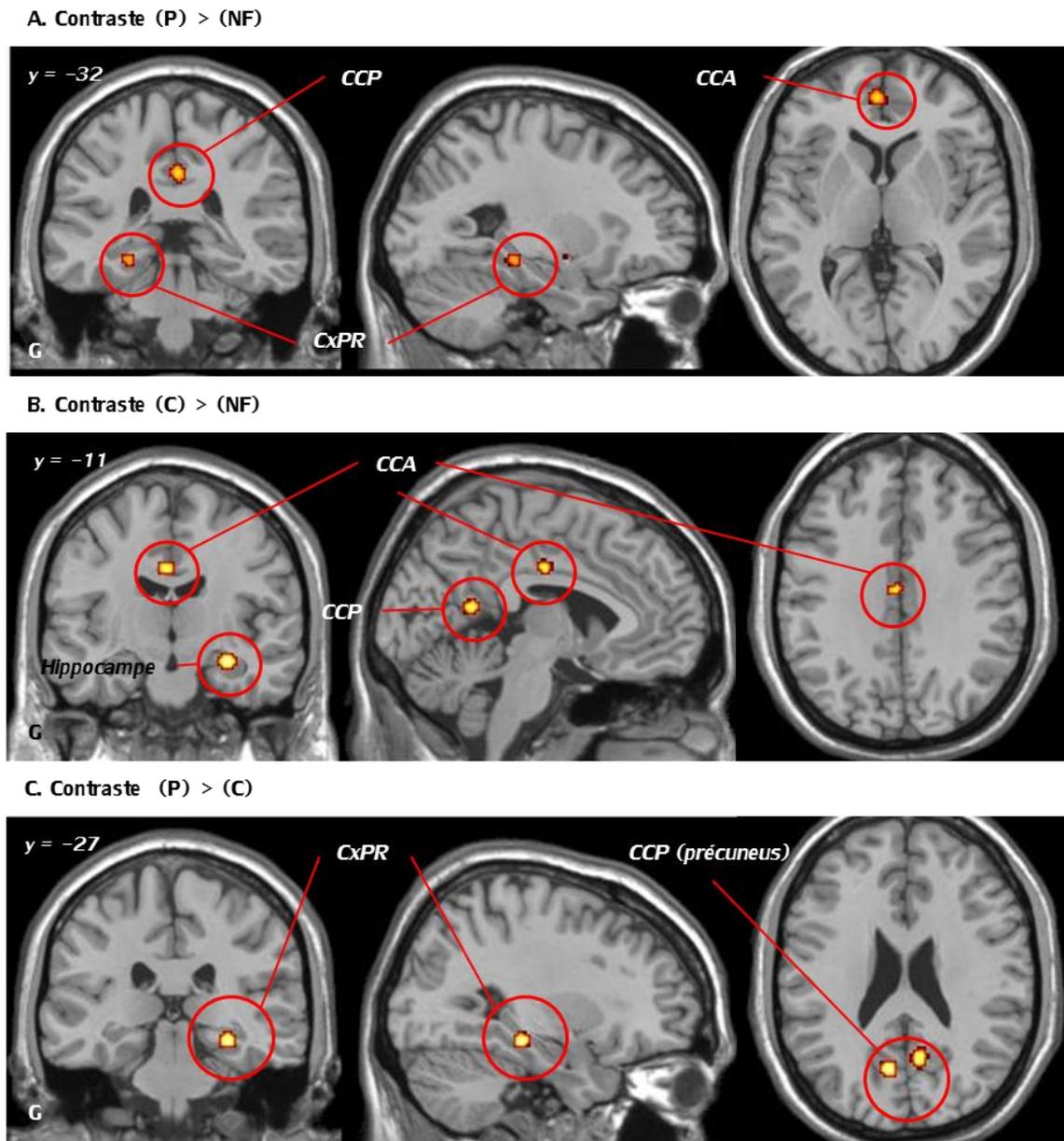


Figure 13: activations ALE au sein du système limbique pour les contrastes **A) (P) > (NF)**, **B) (C) > (NF)**, et **C) (P) > (C)**: sur une coupe coronale (à gauche), sagittale (au milieu), et transverse (à droite), clusters > 200mm³, $pFDR = 0.01$, (*G* = gauche, *CxPR* = cortex péri-rhinal, *CCA* = cortex cingulaire antérieur, *CCP* = cortex cingulaire postérieur).

ii. *Distinction souvenir / familiarité*

Afin de distinguer les régions cérébrales spécifiques impliquées dans la familiarité de celles liées au souvenir et l'impact du paradigme expérimental sur ces traitements, nous avons analysé séparément les contrastes (F) > (S) et (S) > (F) d'une part pour les paradigmes d'associations, d'autre part pour les paradigmes R/K.

L'analyse du contraste (F) > (S) n'a pas mis en évidence d'activations significatives.

En revanche, nous avons analysé distinctement le contraste (S) > (F) mesuré à partir des procédures d'associations, du contraste (S) > (F) mesuré à partir des études R/ K, et nous avons constaté des différences d'activations entre ces deux types de procédures (voir **tableau 7**). À partir des études d'associations, des activations plus importantes lors du traitement du souvenir ont été retrouvées au niveau du CCP et de l'HC, alors qu'à partir des études R/K, des activations différentielles n'ont été obtenues qu'au niveau de l'HC (voir **figure 14**).

Tableau 7: résultats ALE (Activation Likelihood Estimation) pour les contrastes (S) > (F) des études d'associations et des études R/K

| région cérébrale | lat. | BA | Coordonnées Talairach | | | vol. | score ALE |
|---|------|----|-----------------------|-----|-----|------|-----------|
| | | | x | y | z | | |
| Régions du système limbique activées dans le contraste (S) > (F) à partir des études d'associations | | | | | | | |
| Cortex cingulaire postérieur | G | 23 | -4 | -38 | 22 | 960 | 0.0204 |
| Cortex cingulaire postérieur | D | 23 | 2 | -24 | 28 | 256 | 0.0134 |
| Hippocampe | G | HC | -28 | -30 | -8 | 288 | 0.0170 |
| Régions du système limbique activées dans le contraste (S) > (F) à partir des études R/K | | | | | | | |
| Hippocampe | G | HC | -32 | -26 | -10 | 544 | 0.0185 |

pFDR < 0.01, (lat. = latéralité, BA = aire de Brodmann, vol. = volume en mm³, D = droit, G = gauche, HC = hippocampe, SN = substance noire).

Alors que l'HC semble être impliqué dans l'étude du souvenir quelle que soit la méthode utilisée, les études d'associations retrouvent également l'activation du CCP dans les reconnaissances considérées comme liées au souvenir.

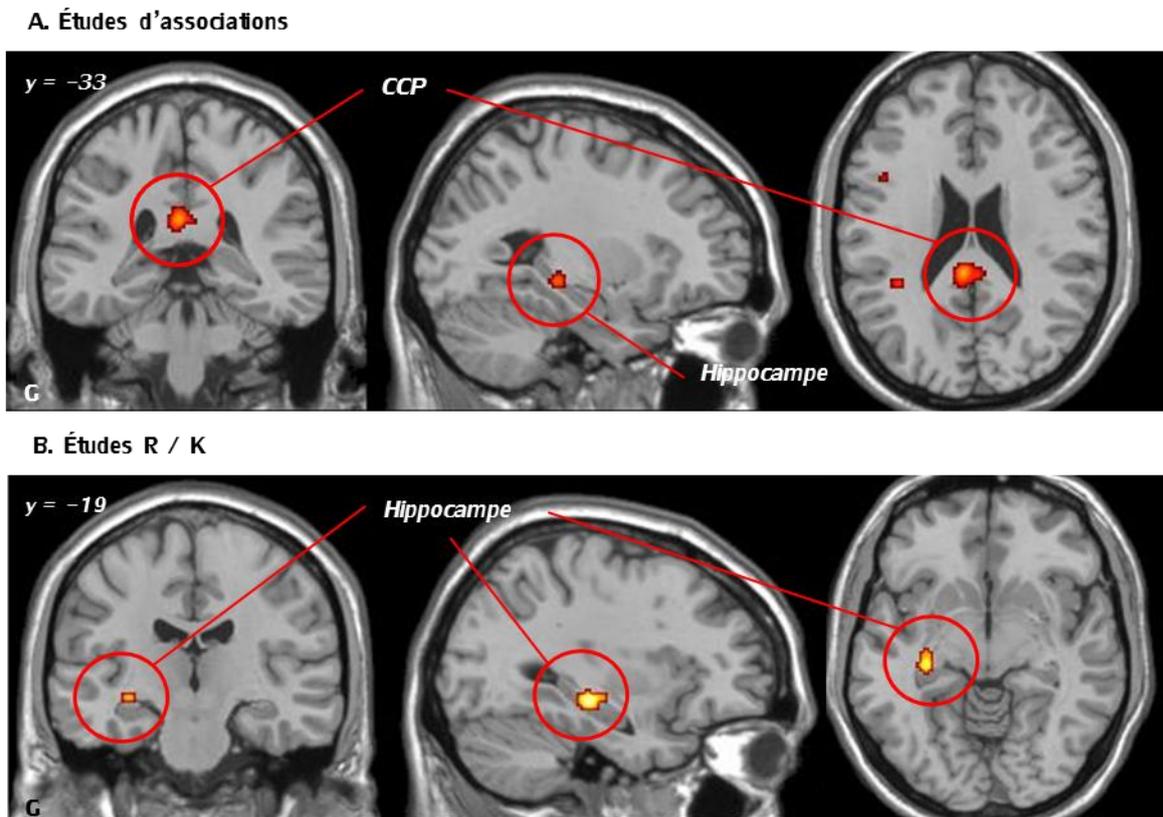


Figure 14: activations ALE au sein du système limbique pour le contraste (S) > (F) des études d'associations: (A), et R/K: (B), sur une coupe coronale (à gauche), sagittale (au milieu) et transverse (à droite), clusters > 200mm³, $pFDR = 0.01$, ($G = gauche$, $CCP = cortex\ cingulaire\ postérieur$, $R = remember$, $K = know$).

iii. Activations corrélées au sentiment de familiarité

Enfin, afin de mieux déterminer les régions cérébrales impliquées dans le sentiment de familiarité, nous avons analysé les données des études dans lesquelles avait été considéré le niveau de confiance au sentiment de familiarité. L'analyse des activations cérébrales dont

l'intensité était corrélée à ce niveau de confiance a mis en évidence les implications du CxPH, et du CxER (voir **tableau 8, figure 15**).

Tableau 8: résultats de la méta-analyse ALE (Activation Likelihood Estimation) pour les régions cérébrales dont l'activité est corrélée au sentiment de familiarité

| région cérébrale | lat. | BA | Coordonnées Talairach | | | vol. | score ALE |
|---|------|----|-----------------------|-----|-----|------|-----------|
| | | | x | y | z | | |
| Régions du système limbique dont l'activation est corrélée au sentiment de familiarité | | | | | | | |
| Gyrus parahippocampique | D | 27 | 26 | -28 | -8 | 408 | 0.0140 |
| Cortex entorhinal | D | 34 | 26 | 2 | -14 | 200 | 0.0124 |

$pFDR < 0.01$, (lat. = latéralité, BA = aire de Brodmann, vol. = volume en mm³, D = droit, G = gauche).



Figure 15: activations ALE au sein du système limbique corrélées au sentiment de familiarité sur une coupe coronale (à gauche), sagittale (au milieu) et transverse (à droite), clusters > 200mm³, $pFDR = 0.01$, (G = gauche, CxER = cortex entorhinal, CxPH = cortex parahippocampique).

c) Application à la pathologie

Pour chacune des 2 études incluses, une région a été identifiée comme différemment activée entre les patients et les sujets contrôles dans le contraste (F) > (NF).

i. Alzheimer

Il a été montré que les patients avec MA activaient significativement moins les gyri frontaux moyen et inférieur que les sujets contrôles dans le traitement de stimuli familiers (voir **tableau 9**).

ii. Schizophrénie

Les auteurs ont montré que le gyrus temporal moyen droit était significativement plus activé chez les patients SCZ que chez les sujets contrôles (voir **tableau 9**).

Tableau 9: différences d'activations entre patients et contrôles dans le contraste (F)> (NF), issues des études de Jurjanz et al., 2011(MA), et de Ragland et al., 2006 (SCZ)

| région cérébrale | lat. | BA | Coordonnées Talairach | | |
|---------------------------------------|------|----|-----------------------|-----|----|
| | | | x | y | z |
| Maladie d'Alzheimer : C > P | | | | | |
| Gyrus frontal inférieur | D | 13 | 40 | 16 | 14 |
| Gyrus frontal moyen | D | 10 | 35 | 47 | 16 |
| Schizophrénie: P > C | | | | | |
| Gyrus temporal moyen | D | 21 | 49 | -26 | -5 |

(lat. = latéralité, BA = aire de Brodmann, vol. = volume en mm³, D = droit, P = patients, C = contrôles).

D. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'identifier les corrélats neuronaux de la familiarité, en intégrant les principales différences méthodologiques des études princeps réalisées en population générale. Nous souhaitons, entre autre, préciser le rôle des structures du système limbique dans la familiarité, et comprendre la divergence de résultats observée dans la littérature actuelle. Compte tenu de l'hétérogénéité des procédures employées dans l'étude de la familiarité, nous avons émis l'hypothèse que ces différences de résultats pouvaient essentiellement refléter des divergences méthodologiques. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés aux procédures utilisant des stimuli familiers proches et célèbres, à celles cherchant à différencier le souvenir de la familiarité, et enfin, aux méthodes d'étude quantitative de la familiarité. L'utilisation d'une méthode méta-analytique de données en IRM fonctionnelle a permis de compiler les résultats de 101 études, impliquant 1730 foci. Nous avons ainsi pu mettre en évidence différentes régions cérébrales significativement liées au traitement de stimuli familiers, variant selon l'approche envisagée.

1) Traitement global de la familiarité

L'analyse globale de la familiarité (à partir des contrastes utilisant des phases d'apprentissage (F) > (NF), des stimuli naturels proches (P) > (NF) et célèbres (C) > (NF)) a mis en évidence l'implication des gyri frontaux supérieur (GFS), moyen (GFM) et inférieur (GFI), des gyri temporaux supérieur (GTS), moyen (GTM) et inférieur (GTI), du gyrus fusiforme, du gyrus angulaire, et au sein du système limbique : du cortex périrhinal (CxPR),

du cortex cingulaire postérieur (CCP), du cortex cingulaire antérieur (CCA), de l'insula, de l'hippocampe (HC), et de l'amygdale.

Dans la lignée des travaux précédents (M W Brown & J P Aggleton 2001; Eichenbaum et al. 2007; Squire et al. 2007; Kafkas & Migo 2009; Andrew P Yonelinas et al. 2010), nous avons mis en évidence l'activation significative du CxPR dans le traitement de stimuli familiers. Ces résultats s'accordent avec l'hypothèse développée par Norman, selon laquelle le jugement de familiarité pour un stimulus serait basé sur sa représentation au sein du CxPR (Norman 2010). Ces résultats s'intègrent également au modèle d'organisation fonctionnelle du LTM, proposé par Montaldi & Mayes (2010), et suggérant le rôle particulier du CxPR dans le sentiment de familiarité pour un stimulus.

Conformément à la méta-analyse réalisée par Qin et collaborateurs, nous avons également retrouvé l'activation du CCP dans le traitement de stimuli familiers (Qin et al. 2012). Par ailleurs, ces auteurs ont aussi montré une activation significative du CCA dans le contraste soi / familiarité. En effet, pour Qin et al. (2012), alors que le CCP serait impliqué dans la familiarité, le CCA serait lié à la conscience de soi, et plus particulièrement, c'est l'association entre l'insula et le CCA qui jouerait un rôle dans l'attribution de stimuli à soi. Cette connexion entre insula et CCA permettrait de lier fonctionnellement un stimulus externe à un stimulus interne, et convertirait ainsi le stimulus extérieur en un stimulus spécifiquement lié au soi. Par manque de données, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse des activations cérébrales liées au soi, et nous n'avons donc pas pu vérifier ces résultats. Néanmoins nous avons retrouvé l'implication significative du CCA, et celle de l'insula, dans le traitement de stimuli familiers. Différentes hypothèses ont été formulées quant aux rôles du CCA et de l'insula. (Ploran et al. (2007) ont montré une activation conjointe du CCA et de l'insula lors de la reconnaissance.

Kikyo et al. (2002) ont étudié le sentiment de familiarité pour des mots, et mis en évidence une corrélation entre l'activation du CCA, du GFI, de l'insula, et l'intensité du sentiment de familiarité. Nous avons précédemment décrit l'intérêt de cette méthode (voir A. 3) *Corrélat neuronal* ; p.31), qui permet une analyse quantitative, et donc plus spécifique, de la familiarité (Daselaar et al. 2006; Eichenbaum et al. 2007). Sur la base de cette méthodologie, ces auteurs ont ainsi montré l'implication de ces régions dans le seul processus de familiarité. Notre étude se situe dans la continuité de ces travaux en montrant une activation commune de la région CCA / GFI / insula, impliquée dans le traitement cérébral de la familiarité.

Notre méta-analyse a également permis de mettre en évidence le rôle de l'HC dans le traitement de la familiarité. Dans le cadre de la théorie à processus unique, certains auteurs avaient déjà suggéré le rôle de l'HC dans la familiarité (Squire et al. 2007). Pour d'autres, l'HC serait d'avantage activé par le souvenir involontaire, contemporain du sentiment de familiarité (Montaldi & Mayes 2010). Il est en effet possible qu'une utilisation de mots, ou de stimuli célèbres ait ainsi pu favoriser le souvenir (comme par exemple dans les études utilisant des images célèbres, probablement déjà rencontrées avant l'étude), et engendré l'activation de l'HC. Néanmoins, comme le propose d'autres auteurs, il est aussi possible que l'HC soit activé, de façon non spécifique, dans les processus de familiarité. Pour Wixted & Squire (2008), par exemple, l'activation de l'HC serait détectable lorsque l'intensité de la mémoire est forte, indépendamment du processus utilisé.

Notre méta-analyse a, de plus, confirmé l'implication de l'amygdale dans les contrastes testant la familiarité. Ces résultats avaient déjà été obtenus dans l'étude de visages familiers (Vuilleumier & Pourtois 2007), et s'accordent parfaitement avec les données actuelles de la littérature, reconnaissant l'implication de l'amygdale dans le traitement des stimuli émotionnels (White et al. 2008, Sabatinelli et al. 2011), saillants ou pertinents (Adolphs 2010;

Gainotti 2012). L'activation de l'amygdale lors de la perception d'un stimulus familier reflèterait sa pertinence dans une situation contextuelle, et générerait une réponse émotionnelle à l'origine du sentiment subjectif de familiarité. De plus, l'amygdale présente des connexions anatomo-fonctionnelles importantes avec les structures que nous avons identifiées dans le traitement de la familiarité. Par exemple, l'inter-connectivité entre l'amygdale et l'HC permettrait de consolider le processus mnésique en y ajoutant une participation émotionnelle (White et al. 2008, Adolphs 2010). Aussi, certains auteurs supposent que le sentiment émerge des signaux intéroceptifs informant des modifications corporelles liées à un stimulus affectif, qui seraient intégrés aux représentations conscientes (Damasio 1994). Selon la théorie des marqueurs somatiques de Damasio (1994), ces changements internes seraient issus de traces mnésiques incorporant l'état corporel lors de rencontres précédentes avec le même stimulus ou un stimulus proche. L'activation par un stimulus familier de ces "marqueurs somatiques", induirait des réponses corporelles qui seraient perçues par la voie intéroceptive du CCA et de l'insula (Critchley et al. 2004; Craig 2009).

Nous avons également mis en évidence l'implication d'un large réseau cérébral frontal (GFS, GFM, GFI) correspondant au cortex préfrontal dorso-latéral (CxPFDL). Le cortex préfrontal (CxPF) joue un rôle crucial dans l'organisation et l'exécution du comportement, l'attention, le raisonnement, et la sélection d'informations pour la réalisation d'une action (Fuster 2001). Son activité, inversement corrélée à celle de l'amygdale, suggère une interaction forte entre ces deux structures. Les projections de l'amygdale sur le CxPF permettraient de faire émerger à la conscience des informations sur les états internes, mais également sur la signification et la pertinence de stimuli sensoriels (Fuster 2001). Le CxPF, étroitement connecté au système limbique (White et al. 2008, Fakra et al. 2008), a précédemment été mis en évidence dans le traitement de la familiarité, en association avec les

CCA et CCP (John D Ragland et al. 2012b). Afin de préciser le rôle du CxPF dans les processus de reconnaissance, Aly et collaborateur ont étudié l'impact des lésions du CxPFDL sur le souvenir et la familiarité (Aly et al. 2011). La familiarité, comme nous l'avons déjà suggéré (voir *A. 1) les théories de la reconnaissance* ; p. 15), serait caractérisée par un processus de détection du signal, nécessitant à la fois une intensité de mémoire et une prise de décision, processus tous deux gérés par le CxPFDL (Aly et al. 2011). Conformément à ce modèle, les auteurs ont montré que les processus de reconnaissance des patients présentant des lésions du CxPFDL étaient caractérisés par une altération de la familiarité mais un souvenir préservé (Aly et al. 2011). Dans notre méta-analyse, nous confirmons l'implication du CxPFDL dans la familiarité. Le sentiment de familiarité, par son caractère plus ambigu dans la reconnaissance, nécessiterait plus de ressources cognitives que le souvenir.

Nous avons aussi montré l'activation d'une autre région du GFI, dans sa partie plus orbitale. Cette région, sous-partie de l'aire de Broca, est surtout connue pour son implication dans le traitement et la production du langage (Hagoort 2005). Le gyrus angulaire, que nous avons également mis en évidence dans ce contraste, serait lui impliqué dans la réception et la compréhension du langage. L'activation de ces deux structures semble davantage liée à la tâche employée qu'au processus de familiarité. Et notamment, l'étude fréquente de la familiarité à partir de mots a pu aboutir à la mise en évidence, non spécifique, de ces régions.

Au sein du lobe temporal, nous avons montré l'implication du gyrus fusiforme dans le traitement de stimuli familiers. Cette région a été définie comme la plus sensible à la reconnaissance des visages (Berman et al. 2010). Un réseau cérébral plus large a récemment été mis en évidence dans le traitement de visages humains, qui comprendrait le gyrus fusiforme, le GTS, ainsi que certaines régions du système limbique telles que l'amygdale, le cortex cingulaire, et l'insula (Vuilleumier & Pourtois 2007, Sabatinelli et al. 2011, Pantazatos

et al. 2012). En association avec le système limbique, le gyrus fusiforme et le GTS participeraient donc au traitement de visages familiers. Nous également avons mis en évidence l'activation du GTM et du GTI dans le traitement de stimuli familiers. Ces structures, en lien avec le CCP, ont également été décrites dans le traitement de stimuli familiers "proches" (Sugiura et al. 2009).

À partir de ce premier niveau d'analyse, nous avons confirmé l'implication du CxPR et du CCP dans le traitement de stimuli familiers avec la robustesse d'une approche méta-analytique. Néanmoins, cette analyse globale a également permis d'identifier un vaste réseau neuronal impliqué dans la familiarité, regroupant des régions frontales, temporales et limbiques. Compte tenu du nombre important de structures impliquées, il est probable que l'activation de certaines de ces structures soit davantage liée au type de traitement sollicité par le paradigme utilisé, qu'au processus spécifique de familiarité. De plus, l'hétérogénéité des procédures ayant généré les données incluses dans notre méta-analyse, rend délicate l'interprétation de ces résultats. Enfin, la prise en considération du type de stimulus utilisé ou du paradigme expérimental employé, apparaît indispensable pour mettre en évidence les régions spécifiquement impliquées dans la familiarité.

2) Spécificité liée aux stimuli

L'analyse des contrastes mettant en évidence la familiarité à partir de stimuli familiers "proches" (P) > (NF), et comparant la familiarité "proche" à la familiarité "célèbre" (P) > (C) nous a permis de confirmer le rôle du CxPR dans le traitement de stimuli naturellement familiers. En effet, l'implication du CxPR a été suggérée dans différentes études ayant testé la familiarité (M W Brown & J P Aggleton 2001; Eichenbaum et al. 2007; Squire et al. 2007;

Kafkas & Migo 2009; Andrew P Yonelinas et al. 2010). Pourtant, le rôle du CxPR dans la familiarité ne semble pas unanime. Dans une méta-analyse intégrant 17 études, Wais (2008) a souhaité mettre en évidence les rôles spécifiques des structures du lobe temporal médian (LTM) dans les processus de reconnaissance. Les études incluses correspondaient à des études d'association, R/K, et de corrélation avec le niveau de confiance, utilisant toutes une phase d'apprentissage. Aussi, l'absence d'activation significative du CxPR dans cette méta-analyse suggérerait le rôle spécifique de cette structure dans le traitement de stimuli naturellement familiers. En effet, dans notre méta-analyse, l'analyse du contraste (P) > (NF) a montré l'activation du CxPR dans le traitement de stimuli familier proche, ne nécessitant donc pas d'apprentissage préalable. Ces résultats pourraient alors témoigner de l'implication du CxPR dans la familiarité naturelle. Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé d'activation du CxPR dans le contraste (C) > (NF), qui inclue les paradigmes testant les stimuli familiers célèbres, mais dans le contraste (P) > (C). Ainsi, au sein même de la familiarité naturelle, le CxPR serait plus spécifiquement impliqué dans le traitement de stimuli familiers proches. Ces résultats montrent bien toute l'influence des stimuli utilisés dans l'interprétation des résultats de cartographie fonctionnelle. Il apparaît en effet délicat de comparer le traitement cognitif accordé à des stimuli familiers naturels, proches, à celui de stimuli appris dans le cadre d'une tâche expérimentale qui correspondent à des visages, des objets ou des mots différemment investis, voire détachés de toute réponse affective (Sugiura et al. 2009).

De manière comparable aux études antérieures,(Kosaka et al. 2003; Gobbini et al. 2004; Gobbini & Haxby 2006; Qin et al. 2012), nous avons mis en évidence le rôle joué par le CCP dans le traitement de stimuli naturellement familiers ((P) > (NF) et (C) > (NF)). Selon Gobbini et collaborateurs, le CCP serait impliqué dans le traitement du contenu émotionnel des stimuli personnellement familiers (Gobbini et al. 2004). Au sein même du CCP, nous

avons mis en évidence l'activation plus spécifique du précuneus dans le contraste (P) > (C), et confirmé ainsi son implication dans la familiarité proche (Gobbini & Haxby 2006; Jurjanz et al. 2011; Cloutier et al. 2011; Qin et al. 2012).

L'activation du CCA a été mise en évidence dans les contrastes (P) > (NF) et (C) > (NF) impliquant des stimuli naturellement familiers. Mais, contrairement à l'analyse du traitement de la familiarité globale, nous n'avons pas mis en évidence d'activation de l'insula. De manière intéressante, nos résultats complètent les hypothèses formulées par Qin et al. (2012). Ces auteurs suggèrent en effet, que lors de l'activation du CCA sans participation de l'insula, il ne s'opérerait pas de correspondance du stimulus externe avec un stimulus interne. Dans ces conditions, le stimulus externe serait alors davantage considéré comme familier qu'associé au soi (Qin et al. 2012). De plus, dans le modèle qu'il propose, Craig (2009) suggère que des comportements émotionnels puissent se produire sans en avoir conscience, et c'est notamment ce qui se produirait lorsque le CCA serait activé indépendamment de l'insula. Dans ce contexte, l'activation du CCA retrouvée dans notre méta-analyse pourrait refléter un sentiment de familiarité pour un item survenant en l'absence de souvenir.

Notre méta-analyse a montré l'implication au sein du système limbique du CCA, du CCP et du CxPR dans le traitement de stimuli naturellement familiers. Cela nous a permis de mettre en évidence les fonctions spécifiques de structures impliquées dans la familiarité "naturelle", selon le type de stimulus utilisé, familier "proche" ou "célèbre". Au-delà de la définition des stimuli, le choix même de la méthode utilisée semble avoir des répercussions sur la complexité des réseaux cérébraux recrutés pour traiter l'information.

3) Spécificité méthodologique

Afin de mettre en évidence les différences entre les procédures utilisées, nous avons analysé distinctement les résultats du contraste (S) > (F) obtenus à partir des études d'associations de ceux obtenus à partir des études R/K. Au sein du système limbique, une seule région a été montrée commune aux deux types de procédure : l'HC. Ceci confirme ainsi le rôle majeur de cette structure dans le souvenir. Une autre région cérébrale n'a été mise en évidence que par les études d'associations: le CCP. Nous avons précédemment montré que le CCP était activé dans les contrastes (P) > (NF) et (C) > (NF), et avons suggéré son rôle dans le traitement de stimuli familiers. Or, comme décrit en introduction (voir A. 2) *b. Procédures de reconnaissances d'associations* ; p. 21), plusieurs auteurs ont proposé que, lorsque différents stimuli étaient encodés ensemble, de manière à ne former qu'un seul item, la reconnaissance n'était plus uniquement liée au souvenir des stimuli associés, mais au sentiment de familiarité pour le nouvel item formé (Diana et al. 2008; Montaldi & Mayes 2010; Diana & Charan Ranganath 2011), ce que confirme pleinement nos résultats. L'activation significativement plus importante du CCP pour le souvenir dans les études d'associations, révélerait la contribution de la familiarité pour des reconnaissances d'associations considérées comme dépendantes du souvenir. Les tâches d'associations se caractériseraient donc par une discrimination imparfaite entre souvenir et familiarité, amenant à considérer à tort des reconnaissances comme basées sur le souvenir. L'ensemble de ces résultats révèle ainsi l'impact majeur de la procédure utilisée sur les régions cérébrales retrouvées activées en IRMf. Des différences d'activations pour un même contraste, liées au type de procédure, démontrent notamment les limites des études cherchant à discriminer le souvenir de la familiarité.

Nous n'avons pas mis en évidence d'activations dans le contraste (F) > (S). L'une des

origines probable de ce résultat est le manque de puissance de l'étude (16 études incluses mesuraient ce contraste). Néanmoins, la complexité à discriminer avec certitude souvenir et familiarité a également pu contribuer à ce résultat. L'existence d'une différence entre souvenir et familiarité continue à faire débat, et les méthodes permettant de les mettre en évidence semblent peu évidentes.

4) Approche quantitative

Une autre méthode d'étude de la familiarité est l'évaluation du niveau de confiance dans la reconnaissance qui permet d'envisager la familiarité de manière quantitative. Dans notre méta-analyse, nous avons montré que l'activation du CxPH était corrélée au niveau de confiance dans le sentiment de familiarité. Le rôle précis du CxPH dans ces processus reste cependant peu clair. Parmi les auteurs défendant la théorie d'une reconnaissance à double processus, certains considèrent le CxPH comme une structure liée au souvenir (Diana et al. 2007), alors que d'autres l'envisagent comme impliqué dans la familiarité (Montaldi & Mayes 2010). En effet, le modèle proposé par Montaldi & Mayes (2010) suggère l'implication du CxPR dans le traitement d'objets familiers, et celle du CxPH dans le traitement de contextes familiers. L'HC permettrait alors de faire converger ces informations, générant des représentations en mémoire, qui réactivées, permettraient le souvenir. Dans ce cadre, un item ou son contexte pourrait générer un sentiment de familiarité, et c'est l'association entre l'item et son contexte qui produirait le souvenir (voir **figure 9**). Dans notre étude, l'activation du CxPH témoignerait d'une familiarité pour certaines informations du contexte. Celles-ci contribueraient à renforcer le sentiment de familiarité pour un item, majorant le niveau de confiance pour ce sentiment de familiarité. Néanmoins, il est également possible de considérer l'activation progressive du

CxPH comme une participation du souvenir dans la reconnaissance, à l'origine d'une élévation du niveau de confiance dans le sentiment de familiarité. Considérant l'une ou l'autre de ces hypothèses, l'activation du CxPH semble constituer une étape permettant de passer du sentiment de familiarité au souvenir, par l'introduction progressive d'informations contextuelles.

5) Applications à la pathologie

Nous avons souhaité étudier les corrélats neuronaux de la familiarité par l'étude de deux pathologies se caractérisant par des troubles du souvenir, et pour lesquelles il est suggéré une augmentation du sentiment de familiarité visant à préserver la reconnaissance (J Daniel Ragland et al. 2006, Plailly et al. 2006). Malgré sa contribution aux difficultés sociales et aux troubles du comportement, l'altération du sentiment de familiarité n'a fait l'objet que de peu d'études. En effet, la recherche à partir de mots clés sur la base de données nous a permis d'identifier 13 études testant la familiarité dans la schizophrénie, 5 études testant la familiarité dans la maladie d'Alzheimer (MA), et ne nous a donc pas permis de réaliser de méta-analyse en population clinique. Nous avons donc choisi de conserver les études ayant comparé les activations liées à la familiarité entre patients et témoins. Une seule étude par pathologie répondait à ce critère.

L'étude réalisée auprès de patients avec MA a montré une diminution de l'activation mesurée au niveau des gyri frontaux moyen et inférieur comparativement aux sujets témoins. Les modifications cérébrales majeures, et les plus précoces de ce trouble surviennent au niveau de l'hippocampe, et plus largement au niveau du LTM (Dickerson & Sperling 2009; Ferreira et al. 2011). Il a effectivement été montré que l'atrophie du LTM était un prédicteur

indépendant de la progression de la MA (Ferreira et al. 2011). Néanmoins, la nature des signes présents dans cette pathologie a conduit à la conceptualisation de la MA comme une pathologie de plusieurs réseaux cérébraux (Dickerson & Sperling 2009). En effet, il a été décrit chez les patients avec MA, une dysconnectivité fonctionnelle entre le LTM et les aires corticales frontales (Dickerson & Sperling 2009; Jurjanz et al. 2011). Les projections du CxPF sur les structures limbiques seraient notamment impliquées dans l'inhibition comportementale. Ainsi, une dysconnectivité entre ces structures, pourrait aboutir à une levée partielle de l'inhibition préfrontale. La tendance à l'hyper familiarité décrite chez ces patients, et ses conséquences comportementales, pourraient parfaitement s'inscrire dans ce cadre conceptuel. Par ailleurs, il n'a pas été montré de différences d'activation du CCP et du précuneus pour le traitement de stimuli familiers, entre patients avec MA et sujets sains (Jurjanz et al. 2011). Alors que l'HC représente la principale cible de cette pathologie (Carmichael et al. 2012), dont les troubles du souvenir en sont la caractéristique essentielle, il persiste dans cette étude une activation comparable des structures impliquées dans le traitement de la familiarité entre sujets sains et patients. Dans ce contexte, les capacités de reconnaissance de ces patients seraient essentiellement basées sur le sentiment de familiarité.

Le second modèle pathologique d'intérêt est la schizophrénie (SCZ). Chez les sujets avec SCZ, les auteurs ont montré une activation plus importante du gyrus temporal moyen (GTM) dans le traitement de stimuli familiers, chez les patients comparativement aux témoins (J Daniel Ragland et al. 2006). Cette suractivation corticale a été interprétée comme la conséquence d'un mécanisme compensatoire, au déficit du traitement des émotions (Fakra et al. 2008). Les patients avec SCZ présenteraient un déficit dans l'engagement des structures limbiques dans les processus émotionnels automatiques. Bien que les dysfonctionnements du système limbique ne suffisent pas à expliquer l'ensemble des symptômes présents dans la

schizophrénie, ils seraient néanmoins corrélés à la sévérité des symptômes positifs (J Daniel Ragland et al. 2006; White et al. 2008). Par exemple, il a été montré que les patients SCZ ne traitaient pas de manière globale les stimuli visuels qui leur étaient présentés, mais plutôt en procédant à une analyse de l'information trait par trait (Fakra et al. 2008), ne leur permettant pas de percevoir le caractère émotionnel du stimulus. Ainsi, lors d'une tâche impliquant un traitement émotionnel, global et intuitif, ces patients utiliseraient davantage une stratégie cognitive d'analyse des caractéristiques individuelles. Ces mécanismes, à l'origine d'un recrutement des aires corticales comme le GTM, viendraient compenser le dysfonctionnement limbique (Fakra et al. 2008; Taylor et al. 2012).

Les deux études incluses, réalisées chez des patients présentant des troubles de la familiarité, ont mis en évidence des différences d'activations dans le traitement de la familiarité au sein du réseau cérébral que nous avons identifié dans notre méta-analyse globale (GFS, GFM, GFI, GTS, GTM, GTI, GTM, CCA/CCP, HC, amygdale et insula). L'altération de structures frontales et temporales dans ces pathologies, pourrait donc être, en partie, à l'origine des troubles de familiarité décrits chez ces patients. Néanmoins, et contrairement à nos résultats précédents, établis à partir d'une méta-analyse, ces résultats sont issus d'études individuelles, et présentent certaines limites. D'une part, l'utilisation de mots chez des sujets schizophrènes peut s'avérer délicate compte tenu des troubles cognitifs de ces patients. De plus, nous avons précédemment montré les limites que présentait ce type d'études d'associations dans l'exploration des réseaux de la familiarité. Par conséquent, l'interprétation de ces résultats doit rester prudente, et il s'avère nécessaire de poursuivre l'étude de la familiarité chez ces patients, sur la base des méthodes les plus adaptées (utilisant la familiarité naturelle), afin de confirmer ces résultats.

6) Limites et perspectives

La réalisation d'une méta-analyse présente l'avantage de compiler un grand nombre de données, obtenues à partir d'études individuelles, et d'obtenir ainsi des résultats significatifs et précis. Toutefois cette méthode comporte certaines limites, et notamment, les biais de non-publication, dus à la publication prédominante des études positives, et au report de résultats incomplet de certains articles de publication (Liberati et al. 2009). En effet, devant l'absence de coordonnées disponibles, ou la présentation de résultats limités à des régions d'intérêt, plusieurs études ont dû être exclues de notre étude. Une autre précaution à considérer dans ce type d'analyse est la décision de combiner ou non différentes données. Ces choix relèvent d'arguments méthodologiques, et particulièrement, lorsque les conditions d'études ne sont pas comparables, il est préférable de ne pas les regrouper au sein de la même analyse (Liberati et al. 2009). Aussi, nous avons choisi d'analyser les données de façon distincte, en fonction des procédures d'études utilisées, ce qui nous a permis d'expliquer les différences entre les résultats obtenus dans ces études.

En effet, nous avons montré les limites méthodologiques des paradigmes expérimentaux habituellement utilisés, et la difficulté à discriminer précisément la familiarité du souvenir. Dans ce contexte, la meilleure méthode pour l'étude de la familiarité est certainement de s'affranchir de toute implication du souvenir. L'utilisation de stimuli naturellement familiers pour le sujet apparaît alors la méthode la plus précise. Cette méthode garantit un niveau de familiarité sans étape d'apprentissage, et permet donc d'utiliser une tâche simple de reconnaissance d'items, en considérant toute reconnaissance comme liée à la familiarité. Ainsi, l'analyse de stimuli familiers naturels nous a paru la plus pertinente pour détecter spécifiquement les structures cérébrales impliquées dans la familiarité, et nous avons ainsi

confirmé les rôles du CxPR et du CCA/CCP. Nous avons cependant constaté que l'utilisation d'items célèbres n'engendrait pas d'activation du CxPR, qui semble plus spécifiquement activé dans le traitement de stimuli familiers proches. L'étude de la familiarité à partir de stimuli proches présente par ailleurs l'avantage d'assurer un niveau minimal de familiarité, et atteste d'un sentiment de familiarité comparable entre les participants.

Par ailleurs, les études cherchant à détecter les activations cérébrales corrélées à l'intensité du sentiment de familiarité, permettent une approche quantitative de la familiarité. Dans notre étude, nous avons constaté que le CxPH s'activait de manière progressive et parallèle à l'intensité du niveau de familiarité. Néanmoins, les études incluses pour cette analyse comportaient toutes des procédures impliquant une phase d'apprentissage. L'analyse du niveau de confiance, à partir de stimuli familiers naturels, pourrait permettre de définir précisément les régions spécifiquement impliquées dans la familiarité. Il serait alors envisageable d'appliquer ces méthodes aux patients présentant un trouble de la familiarité. En effet, ces études restent rares, alors que les conséquences d'un tel trouble sur les facultés sociales sont majeures. Un cadre d'étude consensuel, permettant l'étude du sentiment de familiarité chez des patients schizophrènes ou avec une MA permettrait alors d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents, et d'optimiser la prise en charge.

E. CONCLUSION

La divergence des études ayant testé la familiarité semble refléter le manque d'une mesure acceptable (Kafkas & Migo 2009). Cette méta-analyse de données IRMf, en intégrant l'ensemble des méthodes utilisées, tout en respectant leurs particularités dans l'analyse des résultats, a ainsi permis de mettre en lumière certaines données de la littérature en apparence contradiction sur les bases neurales de la familiarité. Nous avons tout d'abord pu confirmer le rôle majeur du CxPR dans l'émergence du sentiment de familiarité, ainsi que celui joué par le CCA et le CCP. Nous avons également confirmé le rôle de l'HC dans le souvenir, mais son implication dans la familiarité reste ambiguë. Enfin, ce travail a permis de montrer comment le cadre conceptuel pouvait influencer les méthodes d'études, et par conséquent les résultats. Aux vues de ces résultats, il apparaît essentiel de définir précisément le sentiment de familiarité, afin d'envisager le cadre plus global dans lequel il est pertinent de l'étudier. L'étude de la familiarité naturelle nous semble la méthode d'étude la plus pertinente. Une approche plus consensuelle devrait alors pouvoir permettre de s'accorder sur les rôles de chacune des structures cérébrales identifiées par cette méta-analyse.

F. ANNEXE

Tableau 10: caractéristiques des études incluses

| Auteur | Revue | Année | Sujets | Paradigme | Contrastes | Foci | Référentiel | Imagerie |
|--------------------|-----------------|-------|--------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| Pereira CS | PLoS One | 2011 | 14 | musiques : F/NF | F-NF | 16 | MNI | fMRI |
| Ramasubbu R | Psychiatry Res. | 2011 | 10 | visages : Soi / mère / F / NF | Soi-NF | 1 | MNI | fMRI |
| | | | | | Soi-F | 3 | | |
| | | | | | F-Soi | 3 | | |
| Dennis NA | Neuroimage. | 2011 | 17 | Remember / Know/new | S-F | 17 | talairach | fMRI |
| Milton F | Brain Cogn. | 2011 | 15 | scènes : R/K | S-F | 3 | Talairach | fMRI |
| | | | | | F-S | 4 | | |
| | | | | | scènes : R/K avec niveau de confiance | corrélation | | |
| Donix M | PLoS One. | 2011 | 12 | visages et scènes : F /NF | F-NF | 7 | MNI | fMRI |
| Groussard M | PLoS One. | 2010 | 20 | musiques : F/NF | F-0 | 7 | MNI | fMRI |
| Groussard M | Neuroimage. | 2010 | 20 | musiques : F / NF | F-0 | 10 | MNI | fMRI |
| Arsalidou M | Brain Cogn. | 2010 | 10 | vision passive visages : F/ NF/C | F(mère)-0 | 12 | talairach | fMRI |
| | | | | | F(père)-0 | 2 | | |
| | | | | | C(masculin)-0 | 4 | | |
| | | | | | C(féminin)-0 | 6 | | |
| | | | | | F(mère)-NF | 7 | | |
| | | | | | F(mère)-C | 5 | | |
| F(père)-C | 1 | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------------|------|----|---------------------------------------|-----------------|----|-----------|------|
| | | | | | C-NF | 2 | | |
| Andics A | Neuroimage | 2010 | 24 | morphing auditif: reconnaissance voix | F-0 | 4 | MNI | fMRI |
| Cohn M | Proc Natl Acad Sci U S A | 2009 | 13 | pairs de mots : R/K | S-F avec indice | 12 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-F sans indice | 1 | | |
| | | | | | corrélation | 15 | | |
| Hayes SM | J Cogn Neurosci. | 2010 | 19 | visages avec contexte | F-S | 8 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-F | 8 | | |
| Dörfel D | Eur J Neurosci. | 2009 | 30 | mots : R/K | F-NF | 4 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-S | 7 | | |
| Cross ES | Eur J Neurosci. | 2009 | 16 | visualisation danses F/NF | F-NF | 8 | MNI | fMRI |
| Peretz I | Ann N Y Acad Sci. | 2009 | 9 | musique : F/NF | F-NF | 6 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-0 | 8 | | |
| Hayes SM | J Cogn Neurosci | 2011 | 16 | mots avec niveau de confiance | S-F | 11 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-S | 13 | | |
| | | | | mots avec contexte | S-F | 6 | | |
| | | | | | F-S | 5 | | |
| Sugiura M | J Cogn Neurosci. | 2011 | 24 | visages : C/F/NF | F-NF | 47 | MNI | Fmri |
| | | | | | C-NF | 8 | | |
| | | | | | F-C | 33 | | |
| Kim H | Brain Res | 2009 | 12 | mots avec niveau de confiance | corrélation | 4 | talairach | fMRI |
| Leaver AM | J Neurosci. | 2009 | 9 | musiques : F/NF | F-NF | 2 | talairach | fMRI |
| Janata P. | Cereb Cortex. | 2009 | 13 | musiques : F/NF | F-0 | 27 | MNI | fMRI |
| Platek SM | Neuropsycholog ia. | 2009 | 12 | visages : Soi/F/NF | Soi-F(famille) | 5 | MNI | fMRI |
| | | | | | Soi-F(ami) | 4 | | |
| | | | | | Soi-NF | 3 | | |

| | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|------|----|-------------------------------|----------------|----|-----------|------|
| | | | | | F(famille)-Soi | 2 | | |
| | | | | | F(famille)-NF | 4 | | |
| | | | | | F(ami)-Soi | 1 | | |
| | | | | | F(ami)-NF | 1 | | |
| Vilberg KL | Hum Brain Mapp. | 2009 | 18 | objets : R/K | F-0 | 19 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-0 | 9 | | |
| Kostopoulos P | Eur J Neurosci. | 2008 | 11 | mots avec contexte | S-F | 24 | MNI | fMRI |
| Holeckova I | Brain Res | 2008 | 10 | voix F/NF | F-NF | 1 | MNI | PET |
| | | | | | F-0 | 14 | | |
| Kim H | J Neurosci. | 2007 | 11 | mots avec niveau de confiance | corrélation | 9 | talairach | fMRI |
| Schon K | Neuroimage. | 2008 | 17 | objets avec contexte : F/NF | F-NF | 5 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-0 | 33 | | |
| Sugiura M | J Cogn Neurosci. | 2009 | 25 | noms : F/C/NF | F-NF | 27 | MNI | fMRI |
| | | | | | C-NF | 27 | | |
| Birkett PB | Neuroreport. | 2007 | 11 | voix : F/NF | F-NF | 1 | talairach | fMRI |
| Vilberg KL | Neuropsychologia. | 2007 | 14 | images avec contexte: R/K | F-S | 16 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-F | 13 | | |
| Epstein RA | J Neurophysiol. | 2007 | 14 | lieux : F/NF | F-NF | 5 | MNI | fMRI |
| Devue C | Brain Res. | 2007 | 20 | visage et corps : Soi/F | F-NF | 3 | MNI | fMRI |
| | | | | | C-NF | 3 | | |
| | | | | | F-Soi | 8 | | |
| | | | | | Soi-F | 9 | | |
| Bozzali M | Neuroimage. | 2006 | 18 | mots avec contexte | S-F | 32 | talairach | fMRI |
| Sugiura M | Neuroimage. | 2006 | 31 | images ou films : Soi/F/NF | Soi-NF | 10 | MNI | fMRI |

| | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------|------|----|--------------------------------------|-----------------------------|----|-----------|------|
| | | | | | Soi-NF (corps/film) | 7 | | |
| | | | | | Soi-NF (visage/film) | 8 | | |
| | | | | | Soi-NF (corps/image) | 4 | | |
| | | | | | Soi-NF (visage/image) | 8 | | |
| Carlson T | Neuroimage. | 2006 | 8 | visages célèbres | C-0 | 17 | talairach | fMRI |
| Daselaar SM | J Neurophysiol. | 2006 | 14 | mots : F/NF avec niveau de confiance | corrélation | 6 | MNI | fMRI |
| Satoh M | AJNR Am J Neuroradiol. | 2006 | 10 | musiques : F/NF | F-NF | 16 | talairach | PET |
| Schaefer M | Neuroimage. | 2006 | 13 | logos de marques de voiture : F/NF | F-NF | 1 | MNI | fMRI |
| Kim JS | Neurosci Lett. | 2006 | 12 | visages C/NF | F-NF | 8 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-NF(origine différente) | 11 | | |
| Elfgren C | Neuroimage. | 2006 | 15 | visages C/NF | F-NF | 77 | talairach | fMRI |
| Konishi S | Cereb Cortex. | 2006 | 27 | associations de mots | F-S | 5 | talairach | fMRI |
| | | | | | S-F | 1 | | |
| Donohue SE | Neuroimage. | 2005 | 14 | signes codes de la route: F/S/NF | S-F | 12 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-S | 2 | | |
| Eger E | Neuroimage. | 2005 | 15 | visages : C/NF | F-0 | 14 | MNI | fMRI |
| Fenker DB | Eur J Neurosci. | 2005 | 14 | visages avec mots : R/K | S-F(émotions) | 36 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-F(neutre) | 30 | | |
| | | | | | F-NF | 2 | | |
| Platek SM | Neuroimage. | 2005 | 14 | morphe Soi /NF | Soi-NF | 16 | talairach | fMRI |

| | | | | | | | | |
|----------------------|------------------|------|----|-----------------------------------|-----------------------|----|-----------|------|
| Uddin LQ | Neuroimage. | 2005 | 5 | morphe : Soi/F | Soi-F | 5 | MNI | fMRI |
| | | | | | F-Soi | 8 | | |
| Yonelinas AP | J Neurosci. | 2005 | 16 | mots : R/K niveau de confiance | S-F | 26 | MNI | fMRI |
| | | | | | corrélation | 11 | | |
| Pourtois G | Neuroimage. | 2005 | 13 | visages : C/NF | C-NF | 4 | MNI | fMRI |
| Plailly J | Neuroimage. | 2005 | 14 | odeurs : F/NF | F-NF | 10 | MNI | fMRI |
| Weis S | Neuroreport. | 2004 | 12 | images avec contexte | S-F | 2 | talairach | fMRI |
| Sugiura M | Neuroimage. | 2005 | 34 | visages Soi(F)/S)/NF | Soi-S | 6 | talairach | fMRI |
| | | | | | F(ami)-S | 1 | | |
| | | | | | F(manipulateur) -S | 2 | | |
| | | | | | | | | |
| Kowatari Y | Neurosci Res. | 2004 | 12 | visages : C/NF | C-0 | 7 | talairach | fMRI |
| Leibenluft E | Biol Psychiatry. | 2004 | 10 | visages enfants : F/NF | F-NF | 36 | talairach | fMRI |
| Gobbini MI | Neuroimage. | 2004 | 10 | visages : C/F/NF | F-C | 24 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-NF | 19 | | |
| | | | | | C-NF | 15 | | |
| Kriegstein KV | Neuroimage | 2004 | 9 | voix : F/NF | F-NF | 9 | talairach | fMRI |
| Kahn I | J Neurosci. | 2004 | 17 | mots avec contexte | S-F | 23 | MNI | fMRI |
| Small DM | J Neurophysiol. | 2004 | 11 | odeur : F/N | F-NF | 5 | MNI | fMRI |
| Platek SM | Brain Res Cogn | 2004 | 5 | visages Soi / célèbres | Soi-C | 3 | talairach | fMRI |
| Morrison SJ | Neuroimage. | 2003 | 6 | musique F pour des musiciens | F-0 | 3 | talairach | fMRI |
| Platel H | Neuroimage. | 2003 | 9 | musique F/NF | F-NF | 5 | talairach | fMRI |
| Henson RN | Cereb Cortex. | 2003 | 18 | visages C/NF: tâche de genre | C-NF | 8 | talairach | fMRI |
| | | | | | NF-C | 3 | | |
| Dobbins IG | Neuron. | 2002 | 14 | mots / source | S-F | 21 | MNI | fMRI |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------|----|---|---------------|----|-----------|------|
| Maddock RJ | Neuroscience. | 2001 | 8 | noms entendus de personnes F | F-0 | 24 | talairach | fMRI |
| Nakamura K | Neuropsychologia. | 2001 | 9 | voix : Soi/ F/NF | F-NF | 7 | talairach | PET |
| | | | | | Soi-NF | 1 | | |
| Shah NJ | Brain. | 2001 | 10 | voix et visages : F/NF | F-NF | 2 | talairach | fMRI |
| Royet JP | Neuroimage. | 2001 | 12 | odeurs : F/NF | F-0 | 6 | MNI | PET |
| | | | | | F-NF | 3 | | |
| Eldridge LL | Nat Neurosci. | 2000 | 12 | mots : R/K | S-F | 15 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-S | 3 | | |
| Nakamura K | Brain. | 2000 | 7 | visages : F/NF | F-0 | 7 | MNI | PET |
| Leveroni CL | J Neurosci. | 2000 | 11 | visages : F/NF/appris | F-S | 28 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-NF | 11 | | |
| | | | | | S-F | 3 | | |
| Halpern AR | Cereb Cortex. | 1999 | 8 | musiques : F/NF | F-NF | 16 | talairach | PET |
| Henson RN | J Neurosci. | 1999 | 12 | mots: R/K | F-NF | 7 | talairach | fMRI |
| | | | | | S-F | 4 | | |
| | | | | | F-S | 6 | | |
| Gorno-Tempini ML | Brain. | 1998 | 6 | visages et noms C/NF | C-0 (visages) | 13 | MNI | PET |
| | | | | | C-0(noms) | 12 | | |
| | | | | | C-NF | 6 | | |
| Platel H | Brain. | 1997 | 6 | musiques F/NF | F-NF | 6 | talairach | PET |
| Kirwan CB | J Neurosci. | 2008 | 14 | mots avec contexte: niveau de confiance | corrélation | 1 | talairach | fMRI |
| | | | | mots : niveau de confiance | corrélation | 3 | | |
| Song Z | J Neurosci. | 2011 | 15 | mots avec contexte: niveau de confiance | corrélation | 7 | talairach | fMRI |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|------------------|------|----|---|-----------------|----|-----------|------|
| von Kriegstein K | J Cogn Neurosci. | 2005 | 9 | voix F/NF | F-NF | 14 | talairach | fMRI |
| Sugiura M | J Cogn Neurosci. | 2005 | 25 | objets et scènes : F/NF | F-NF | 7 | talairach | fMRI |
| Dobbins IG | J Cogn Neurosci. | 2004 | 16 | images avec contexte | S-F | 39 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-S | 15 | | |
| Tsukiura T | J Cogn Neurosci. | 2002 | 10 | noms et profession de visages appris / célèbres | S-C(noms) | 6 | talairach | fMRI |
| | | | | | S-C(profession) | 5 | | |
| Liew SL | Hum Brain Mapp. | 2011 | 18 | mouvements: F/NF | F-NF | 13 | MNI | fMRI |
| Taylor MJ | Hum Brain Mapp. | 2009 | 10 | visages Soi/F/C/NF | Soi-0 | 9 | talairach | fMRI |
| | | | | | F(conjoint)-0 | 10 | | |
| | | | | | F(parents)-0 | 2 | | |
| | | | | | C-0 | 5 | | |
| | | | | | Soi-NF | 7 | | |
| | | | | | F(conjoint)-NF | 14 | | |
| | | | | | F(parent)-NF | 3 | | |
| Suchan B | Hippocampus. | 2008 | 12 | objets: R/K | F-NF | 2 | MNI | fMRI |
| Sui J | Psychol Sci. | 2007 | 12 | reconnaissance implicite visages Soi/F/NF | Soi-F | 3 | talairach | fMRI |
| Rosenbaum RS | Hippocampus. | 2007 | 7 | reconnaissance maison personnelle | F-0 | 9 | talairach | fMRI |
| Nan Y | Hum Brain Mapp. | 2008 | 18 | style de musique F/NF | F-NF | 10 | talairach | fMRI |
| Montaldi D | Hippocampus. | 2006 | 13 | images avec niveau de confiance | corrélation | 13 | MNI | fMRI |
| | | | | | S-F | 6 | | |
| | | | | | F-S | 2 | | |
| Platek SM | Hum Brain | 2006 | 12 | visages Soi/F/NF | F-NF | 7 | talairach | fMRI |

| | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|------|----|-----------------------------------|-------------|----|-----------|------|
| | Mapp. | | | | Soi-NF | 7 | | |
| | | | | | F-Soi | 1 | | |
| | | | | | Soi-F | 7 | | |
| Savic I | Hum Brain Mapp. | 2004 | 14 | odeurs F/NF/air | F-0 | 6 | talairach | PET |
| | | | | | F-NF | 3 | | |
| Henson R | Science. | 2000 | 6 | visages C/NF | C-NF | 1 | talairach | fMRI |
| Sugiura M | J Cogn Neurosci. | 2011 | 24 | visages C/F/NF | F-NF | 47 | MNI | fMRI |
| | | | | | C-NF | 8 | | |
| | | | | | F-C | 33 | | |
| Royet JP | J Cogn Neurosci. | 1999 | 9 | odeurs F/NF/0 | F-0 | 4 | talairach | PET |
| Mickley KR | Cogn Affect Behav Neurosci. | 2008 | 20 | mots et images R/K | S-F | 1 | talairach | fMRI |
| Gottlieb LJ | Learn Mem. | 2011 | 17 | mots écoutés: niveau de confiance | corrélation | 4 | MNI | fMRI |
| Milton F | Memory | 2011 | 10 | images R/K | S-F | 8 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-S | 6 | | |
| Groupes Contrôles d'études de patients | | | | | | | | |
| Jurjanz L | PLoS One. | 2011 | 12 | visages et scènes F /NF | F-NF | 9 | MNI | fMRI |
| Seidenberg M | Neurology | 2009 | 23 | images C/NF | C-NF | 11 | MNI | fMRI |
| Ciomas C | Neuroimage. | 2008 | 21 | odeurs F/NF | F-0 | 3 | talairach | PET |
| Pierce K | Brain. | 2004 | 10 | visages F/NF | F-0 | 25 | talairach | fMRI |
| | | | | | F-NF | 9 | | |
| Zhang ZJ | Acta Psychiatr Scand | 2008 | 26 | voix F/NF | F-NF | 2 | talairach | fMRI |
| Ragland JD | Schizophrenia | 2006 | 13 | mots avec contexte | F-NF | 9 | talairach | fMRI |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|------|----|----------------------|-------------------------|--------------|----|-----------|------|
| | Research | | | | | S-F | 8 | | |
| Ongür D | Psychiatry Research: Neuroimaging | 2006 | 12 | images avec contexte | | S-F | 17 | MNI | fMRI |
| Etudes de patients | | | | | | | | | |
| Ragland JD | Schizophrenia Research | 2006 | 13 | schizophrène | mots avec contexte | F-NF : P > C | 1 | talairach | fMRI |
| Jurjanz L | PLoS One. | 2011 | 12 | Alzheimer | visages et scènes F /NF | F-NF : C > P | 1 | MNI | fMRI |

(F = familier ; NF = non familier ; C = célèbre ; S = souvenir ; R = remember ; K = know ; corrélation = activation corrélée au sentiment de familiarité).

G. REFERENCES

- Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, p.42-61.
- Aggleton, John P & Brown, Malcolm W, 2006. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), p.455-463.
- Aly, M. et al., 2011. Damage to the lateral prefrontal cortex impairs familiarity but not recollection. *Behavioural Brain Research*, 225(1), p.297-304.
- Aly, M., Wang, W.-C. & Koen, J.D., 2010. Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, 20(11), p.1178-1194.
- Berman, M.G. et al., 2010. Evaluating functional localizers: The case of the FFA. *NeuroImage*, 50(1), p.56-71.
- Brown, M W & Aggleton, J P, 2001. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(1), p.51-61.
- Carmichael, O. et al., 2012. Localized hippocampus measures are associated with Alzheimer pathology and cognition independent of total hippocampal volume. *Neurobiology of Aging*, 33(6), p.1124.e31-1124.e41.
- Cloutier, J., Kelley, W.M. & Heatherton, T.F., 2011. The influence of perceptual and knowledge-based familiarity on the neural substrates of face perception. *Social Neuroscience*, 6(1), p.63-75.
- Craig, A.D. (Bud), 2009. How do you feel [mdash] now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), p.59-70.
- Critchley, H.D. et al., 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), p.189-195.
- Damasio, A.R., 1994. Descartes' error and the future of human life. *Scientific American*, 271(4), p.144.
- Daselaar, S.M., Fleck, M.S. & Cabeza, R., 2006. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), p.1902-1911.
- Diana, R.A. et al., 2006. Models of recognition: a review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13(1), p.1-21.
- Diana, R.A. & Ranganath, Charan, 2011. Recollection, familiarity and memory strength: confusion about confounds. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(8), p.337-338.

- Diana, R.A., Yonelinas, Andrew P & Ranganath, Charan, 2007. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), p.379-386.
- Diana, R.A., Yonelinas, Andrew P & Ranganath, Charan, 2008. The effects of unitization on familiarity-based source memory: testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 34(4), p.730-740.
- Dickerson, B.C. & Sperling, R.A., 2009. Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging. *Behavioural neurology*, 21(1), p.63-75.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A P & Ranganath, C, 2007. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30, p.123-152.
- Eickhoff, S.B. et al., 2009. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, 30(9), p.2907-2926.
- Esslinger, C. et al., 2009. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5927), p.605.
- Fakra, E. et al., 2008. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100(1-3), p.191-205.
- Ferreira, L.K. et al., 2011. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiology of aging*, 32(10), p.1733-1741.
- Fuster, J.M., 2001. The Prefrontal Cortex—An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*, 30(2), p.319-333.
- Gainotti, G., 2012. Unconscious processing of emotions and the right hemisphere. *Neuropsychologia*, 50(2), p.205-218.
- Gobbini, M.I. et al., 2004. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *NeuroImage*, 22(4), p.1628-1635.
- Gobbini, M.I. & Haxby, J.V., 2006. Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Research Bulletin*, 71(1-3), p.76-82.
- Hagoort, P., 2005. On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(9), p.416-423.
- Jurjanz, L. et al., 2011. Visual personal familiarity in amnesic mild cognitive impairment. *PloS One*, 6(5), p.e20030.
- Kafkas, A. & Migo, E.M., 2009. Familiarity and recollection in the medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(8),

p.2309-2311.

- Kikyo, H., Ohki, K. & Miyashita, Y., 2002. Neural Correlates for Feeling-of-Knowing: An fMRI Parametric Analysis. *Neuron*, 36(1), p.177-186.
- Kosaka, H. et al., 2003. Neural substrates participating in acquisition of facial familiarity: an fMRI study. *NeuroImage*, 20(3), p.1734-1742.
- Laird, A.R. et al., 2005. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Human Brain Mapping*, 25(1), p.155-164.
- Liberati, A. et al., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), p.e1-34.
- Montaldi, D. & Mayes, A.R., 2010. The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus*, 20(11), p.1291-1314.
- Norman, K.A., 2010. How hippocampus and cortex contribute to recognition memory: revisiting the complementary learning systems model. *Hippocampus*, 20(11), p.1217-1227.
- Pantazatos, S.P. et al., 2012. Decoding Unattended Fearful Faces with Whole-Brain Correlations: An Approach to Identify Condition-Dependent Large-Scale Functional Connectivity O. Sporns, éd. *PLoS Computational Biology*, 8(3), p.e1002441.
- Petrella, J.R. et al., 2007. Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology*, 245(1), p.224-235.
- Plailly, J. et al., 2006. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *NeuroImage*, 29(1), p.302-313.
- Ploran, E.J. et al., 2007. Evidence Accumulation and the Moment of Recognition: Dissociating Perceptual Recognition Processes Using fMRI. *The Journal of Neuroscience*, 27(44), p.11912-11924.
- Qin, P. et al., 2012. Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: a combined fMRI-meta-analytic study. *Human Brain Mapping*, 33(1), p.154-164.
- Ragland, J Daniel et al., 2006. Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: recognition with and without recollection. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), p.160-171.
- Ragland, John D et al., 2012a. Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *NeuroImage*, 59(2), p.1719-1726.
- Ragland, John D et al., 2012b. Neural correlates of relational and item-specific encoding

- during working and long-term memory in schizophrenia. *NeuroImage*, 59(2), p.1719-1726.
- Sabatinelli, D. et al., 2011. Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage*, 54(3), p.2524-2533.
- Sauvage, M.M., 2010. ROC in animals: uncovering the neural substrates of recollection and familiarity in episodic recognition memory. *Consciousness and Cognition*, 19(3), p.816-828.
- Song, Z., Jeneson, A. & Squire, L.R., 2011. Medial temporal lobe function and recognition memory: a novel approach to separating the contribution of recollection and familiarity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(44), p.16026-16032.
- Squire, L.R., Wixted, J.T. & Clark, R.E., 2007. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(11), p.872-883.
- Sugiura, M. et al., 2009. Anatomical segregation of representations of personally familiar and famous people in the temporal and parietal cortices. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(10), p.1855-1868.
- Talairach, J. & Tournoux, P., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging*, Thieme.
- Taylor, S.F. et al., 2012. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 71(2), p.136-145.
- Turkeltaub, P.E. et al., 2012. Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Human Brain Mapping*, 33(1), p.1-13.
- Vuilleumier, P. & Pourtois, G., 2007. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1), p.174-194.
- Wager, T. D., Lindquist, M. & Kaplan, L., 2007. Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(2), p.150-158.
- Wais, P.E., 2008. fMRI signals associated with memory strength in the medial temporal lobes: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 46(14), p.3185-3196.
- White, T. et al., 2008. Limbic Structures and Networks in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), p.18-29.
- Wixted, J.T., 2009. Remember/Know judgments in cognitive neuroscience: An illustration of the underrepresented point of view. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 16(7), p.406-412.

- Wixted, J.T. & Squire, L.R., 2008. Constructing receiver operating characteristics (ROCs) with experimental animals: cautionary notes. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 15(9), p.687-690.
- Yarkoni, T. et al., 2010. Cognitive neuroscience 2.0: building a cumulative science of human brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(11), p.489-496.
- Yonelinas, A P, 2001. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), p.1363-1374.
- Yonelinas, Andrew P et al., 2010. Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, 20(11), p.1178-1194.
- Yonelinas & Jacoby, 1996. Noncriterial Recollection: Familiarity as Automatic, Irrelevant Recollection. *Consciousness and Cognition*, 5(1/2), p.131-141.
- Yovel, G. & Paller, K.A., 2004. The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *NeuroImage*, 21(2), p.789-800.