



Le cortex périrhinal chez l'homme

**E. Barbeau^{1, 2}, A. Sontheimer¹, S. Joubert^{1, 2}, M. Didic^{1, 2}, O. Felician^{1, 2},
E. Tramoni^{1, 2}, S. Grimault¹, M. Ceccaldi^{1, 2}, M. Poncet^{1, 2}**

¹ Laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie (INSERM EMI-U 9926), Faculté de Médecine, Marseille.

² Service de Neurologie et Neuropsychologie, AP-HM Timone, Marseille.

Reçu le : 27/02/2003 ; Reçu en révision le : 04/05/2003 ; Accepté le : 03/07/2003.

RÉSUMÉ

De nombreuses études confèrent au cortex périrhinal des fonctions mnésiques particulières, indépendantes de celles sous-tendues par la formation hippocampique. Selon ces travaux, le cortex périrhinal aurait un rôle capital dans la mémorisation des faits dénués de toute référence spatiale ou temporelle. Cette mémoire des faits décontextualisés intervient au quotidien dans l'acquisition de connaissances générales, qu'elles soient didactiques ou concernent les faits de l'actualité. En situation de test, elle s'évalue au travers de la reconnaissance « d'items individuels » auxquels le sujet a été préalablement exposé (mémoire de reconnaissance). Dans cette revue, nous présentons la synthèse des connaissances anatomiques et fonctionnelles relatives au cortex périrhinal chez l'homme, leur impact sur les modèles classiques de la mémoire déclarative, ainsi que leur application possible au champ des pathologies dégénératives corticales débutantes.

The human perirhinal cortex.

E. Barbeau, A. Sontheimer, S. Joubert, M. Didic, O. Felician, E. Tramoni, S. Grimault, M. Ceccaldi, M. Poncet, *Rev Neurol (Paris) 2004; 160: 4, 401-411.*

SUMMARY

The perirhinal cortex is a structure that lies within the medial temporal lobe. In the present paper, we review current knowledge of the anatomical boundaries and functional correlates of this structure. In the past decade, numerous animal studies have attempted to understand the contribution of the perirhinal cortex to memory. Taken together, they suggest that the perirhinal cortex is crucially involved in recognition memory. This function appears to be independent from those assumed to be subserved by the hippocampus. In humans, data are scarce but tend to corroborate results found in the animal literature. The perirhinal cortex appears to support context-free (non-episodic) knowledge, such as general knowledge about the world and "item-specific" memories. Models of declarative memory that take into account the specific contribution of the perirhinal cortex are discussed, along with their potential application to early cortical neurodegenerative disorders.

Le cortex périrhinal (CPR) est l'une des structures du lobe temporal interne (LTI), qui comprend également la formation hippocampique, le cortex entorhinal, le cortex parahippocampique et l'amygdale (Squire et Zola-Morgan, 1991). La connaissance de l'anatomie et de la fonction de cette structure pourrait s'avérer fondamentale pour le neurologue et le neuropsychologue. Par exemple, plusieurs études indiquent que le développement des dégénérescences neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer débute par une sous-région du CPR (Van Hoesen *et al.*, 1991 ; Braak et Braak, 1991 ; Delacourte *et al.*, 1999). Des travaux récents suggèrent que le CPR pourrait constituer le support de fonctions mnésiques particulières, distinctes de celles desservies par la formation hippocampique. Des études ont ainsi montré que des patients souffrant de lésions limitées aux hippocampes avaient des capacités d'apprentissage

préservées de certains types d'information. Ces données, si elles se confirment, modifient considérablement la compréhension du fonctionnement de la mémoire chez l'homme, ainsi que l'approche neuropsychologique des patients cérébrolésés. Nous présentons dans cette revue l'état des lieux des connaissances anatomiques et fonctionnelles concernant le cortex périrhinal ainsi que les modèles de la mémoire qu'elles impliquent.

APPROCHE ANATOMIQUE ET NEURORADIOLOGIQUE

Macro-anatomie et localisation du CPR

Le CPR est principalement situé dans la partie antérieure de la fissure collatérale du lobe temporal interne. Cette

Tirés à part : E. BARBEAU, Laboratoire de Neurophysiologie et de Neuropsychologie, INSERM EMI-U 9926, Faculté de Médecine, 27, boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France. E-mail : emmanuel.barbeau@medecine.univ-mrs.fr

fissure est localisée entre la 4^e et la 5^e circonvolution temporelle, et sépare les régions limbiques temporales du néocortex (Fig. 1).

Antérieurement, le CPR est limité par le cortex temporo-polaire, latéralement par l'aire inféro-temporale TE, médialement par le cortex entorhinal et postérieurement par le cortex parahippocampique (Fig. 2).

Le CPR a été identifié dès 1909 par Brodmann. Celui-ci distinguait au sein du CPR deux zones différentes : l'aire 35 ou *perirhinalis*, située sur la berge médiane de la fissure collatérale et l'aire 36 ou *ectorhinalis*, située sur sa berge latérale (Fig. 3). L'aire 36 forme un arc de cercle autour du cortex entorhinal (Fig. 2). Les aires de Brodmann 35 et 36 seront par la suite réunies sous le terme de cortex périrhinal par Amaral (1987), en raison de leurs projections similaires sur le cortex entorhinal (Gloor, 1997).

Imagerie anatomique du CPR

La fissure collatérale peut assez facilement être repérée sur une IRM coronale. Cependant, l'identification des limites précises du CPR nécessite l'utilisation d'une IRM digitalisée. Insausti *et al.* (1998) ont défini les limites cytoarchitectoniques du CPR, du cortex entorhinal et du cortex temporo-polaire, ainsi que les repères macroanatomiques correspondants. Il est possible de retrouver ces repères sur une IRM, ce qui permet d'étudier le cortex périrhinal sujet par sujet, son volume en particulier (exemple de volumétrie (Fig. 4) et en IRM haute résolution (Fig. 5)).

D'après Insausti *et al.* (1998), le volume du CPR est de $2\,960 \pm 623/3\,091 \pm 636 \text{ mm}^3$ (droite/gauche). Notons que ce volume est sensiblement plus important que celui du cortex entorhinal ($1\,768 \pm 328/1\,558 \pm 341 \text{ mm}^3$).

Phylogénèse

Le CPR est une zone transitionnelle entre les structures allocorticales (médiales) et isocorticales (latérales). À ce titre, le CPR appartient aux structures paralimbiques (ou grande circonvolution limbique de Broca), qui comprennent également le pôle temporal, le cortex orbito-frontal caudal, le cortex cingulaire, l'insula et le gyrus parahippocampique (Mesulam, 1985). Cette notion de transition se reflète dans le choix du mot fissure collatérale, terminologie qui signale la séparation entre deux régions d'origine phylogénétique différente (archipallium médialement et paléopallium latéralement, Sanides, 1969). Notons que le terme correspondant utilisé dans la littérature anglo-saxonne est celui de « collateral sulcus » (sillon collatéral). Nous retrouvons cette dualité phylogénétique dans les termes de péri- ou juxta-allocortex (utilisés pour désigner le cortex entorhinal), et de péri- ou pro-isocortex (utilisés pour désigner le CPR) (Mesulam, 1985 ; Pandya et Yeterian, 1985). Cette structure transitionnelle a connu un développement important au cours de l'évolution du système nerveux central des vertébrés. Le volume du cortex entorhinal est supérieur à celui du CPR chez le rat. Cette relation s'inverse chez le singe et s'accroît chez l'homme (Nadel, 2000).

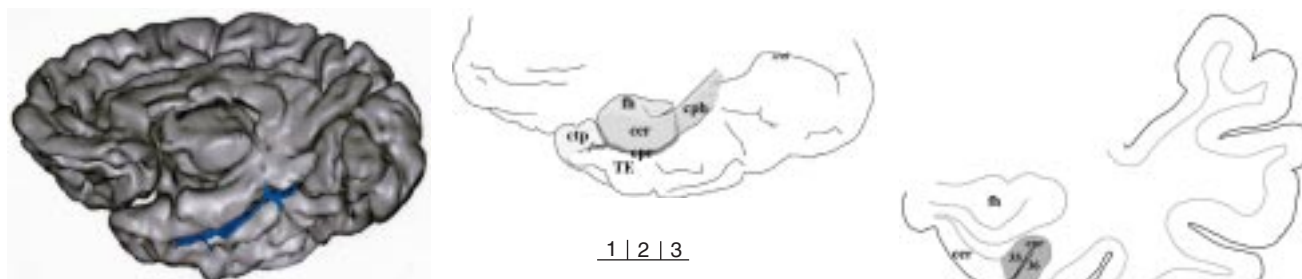


Fig. 1. – Reconstruction en trois dimensions de la surface interne de l'hémisphère droit d'un sujet contrôlé à partir de son IRM digitalisée. La fissure collatérale est représentée en bleu.

Magnetic resonance imaging three dimensional surface reconstruction of the right hemisphere of a control subject showing the collateral sulcus in blue.

Fig. 2. – Vue de la face interne du lobe temporal droit avec représentation schématique des différentes aires appartenant aux structures temporales internes. cer : cortex entorhinal, cph : cortex parahippocampique, cpr : cortex périrhinal, ctp : cortex temporo-polaire (voir texte pour discussion), fcol : fissure collatérale, fh : formation hippocampique, scal : scissure calcarine, TE : cortex inféro-temporale. Les limites postérieures de la fh et du cph ne sont pas représentées.

Medial view of the right temporal lobe, along with a schematic representation of the various medial temporal lobe structures. cer: entorhinal cortex; cph: parahippocampal cortex; cpr: perirhinal cortex; ctp: temporopolar cortex; fcol: collateral sulcus; fh: hippocampal formation; scal: calcarine sulcus; TE: inferotemporal cortex. The posterior limits of fh and cph are not represented.

Fig. 3. – Coupe coronale schématique du lobe temporal. Le cortex périrhinal (cpr) est représenté en gris et est situé dans la fissure collatérale (fcol). cer : cortex entorhinal, fh : formation hippocampique. 35 : aire de Brodmann 35, 36 : aire de Brodmann 36.

Schematic coronal section of the temporal lobe. The perirhinal cortex (cpr), shown in gray, is located within the collateral sulcus (fcol). cer: entorhinal cortex; fh: hippocampal formation; 35: Brodmann's area 35; 36: Brodmann's area 36.

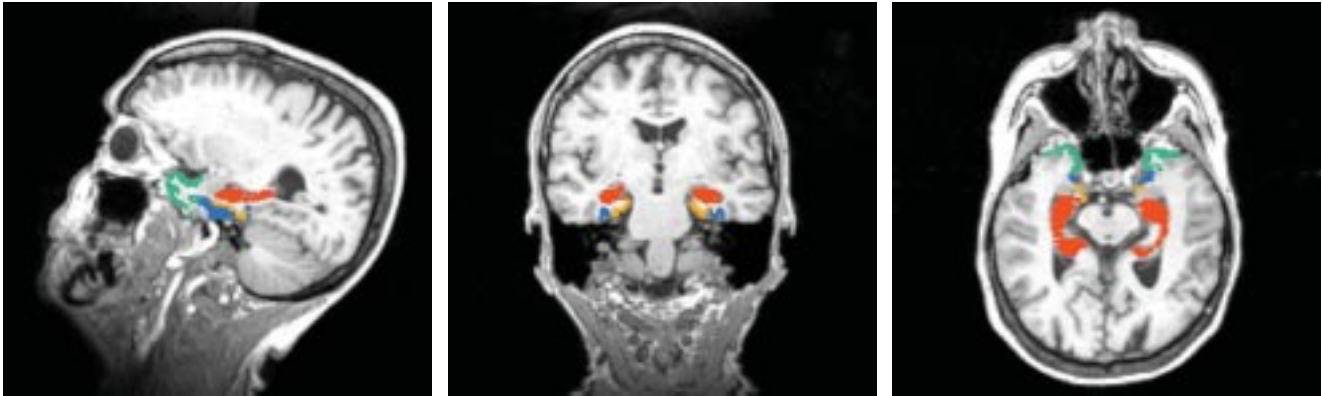


Fig. 4. — Exemple de coupes IRM sagittale, coronale et transverse d'un sujet contrôle sur lesquelles a été effectuée la volumétrie du CPR (bleu), du cortex entorhinal (orange), du cortex temporo-polaire (vert) et de la formation hippocampique (rouge).

MRI sagittal, coronal and transverse sections of a control subject for whom volumetric measurements of the cpr (blue), cer (orange), ctp (green) and th (red) were carried out.

Limites cytoarchitectoniques

La définition des limites cytoarchitectoniques du cortex entorhinal et du CPR a donné lieu à des divergences. Actuellement, les limites les plus admises correspondent à celles proposées par Braak et Braak (1985). En effet, leurs travaux reposent essentiellement sur l'analyse de cerveaux humains, contrairement à la plupart des autres études. La couche 2 (pre- α pour Braak et Braak) du cortex entorhinal, constituée d'îlots de neurones, est d'individualisation facile. La transition vers une couche continue signale la fin du cortex entorhinal et le début du CPR. Pour certains auteurs, le cortex périrhinal comprend également la partie médiale du cortex temporo-polaire (Suzuki et Amaral,

1994a ; Suzuki, 1996). Cette position illustre la forte relation anatomo-fonctionnelle qui unit ces deux structures.

Afférences et efférences

Les afférences du CPR proviennent essentiellement d'aires associatives unimodales. Chez le singe, plus de 60 p. 100 des afférences du CPR proviennent des aires associatives visuelles inféro-temporales TE et TEO (Suzuki et Amaral, 1994a ; Suzuki, 1996). Le CPR reçoit également des afférences de l'ensemble des autres régions sensorielles, dans des proportions cependant modérées [environ 2 p. 100 du cortex insulaire somatosensoriel, ainsi que quelques afférences en provenance du gyrus temporal supérieur auditif, des cortex olfactifs et gustatifs (Gloor, 1997)]. La deuxième source d'afférence provient du cortex parahippocampique (25 p. 100), devant l'aire polymodale dorsale du sillon temporal supérieur (6 p. 100). Le CPR reçoit également des afférences du lobe frontal orbitaire (2 p. 100) (Suzuki et Amaral, 1994a) ainsi que de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur.

Les efférences du CPR sont principalement dirigées vers le cortex entorhinal (Gloor, 1997), au niveau des deux tiers antérieurs de cette structure (Suzuki et Amaral, 1994b ; Burwell, 2000). Alors que le cortex parahippocampique fournit un contingent important d'afférences vers le CPR, il y a peu d'efférences en retour. Le CPR envoie un contingent d'efférences vers les régions orbito-frontales qui, couplé aux afférences, forme une boucle CPR-cortex orbito-frontal (Baylis *et al.*, 1995 ; Morecraft *et al.*, 1992). Il existe des projections directes vers le noyau dorso-médian du thalamus (Russchen *et al.*, 1987 ; Aggleton et Brown, 1999), ce dernier se projetant également de façon massive vers les cortex orbito-frontal et frontal médial. Des efférences directes sont aussi émises en direction de l'amygdale (Amaral, 1987 ; Suzuki, 1996). Lavenex *et al.* (2000 ;

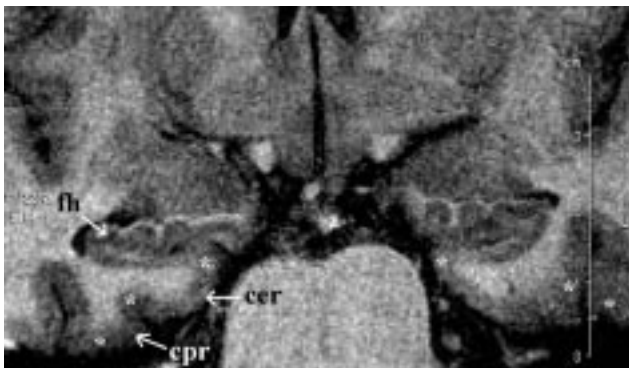


Fig. 5. — IRM coronale haute résolution (0,375 x 0,375 x 3 mm) des structures temporales internes d'un sujet contrôle jeune (en collaboration avec le centre d'IRM fonctionnelle de Marseille). Abréviations : voir figure 2. * : limite théorique entre les différentes aires selon Insausti *et al.* (1998).

*High-resolution (0.375x0.375x3) coronal MRI slice through the medial temporal lobe structures of a young healthy control subject (in collaboration with the Marseille functional MRI laboratory). See Figure 2 for abbreviations. *: theoretical limit between cortical areas according to Insausti *et al.* (1998).*

2002) insistent en particulier sur les efférences que projette le CPR sur lui-même ainsi qu'en retour vers le néocortex. Ces données suggèrent que le CPR n'est pas seulement une voie de relais vers la formation hippocampique mais qu'il peut intégrer, traiter et redistribuer l'information selon un processus de type top-down.

Notons que les travaux sur la connectivité du CPR sont principalement issus d'études chez le singe. La spécialisation fonctionnelle hémisphérique ainsi que le développement de nombreuses structures corticales (et en particulier du CPR) rendent ces travaux imparfaitement applicables à l'homme.

Nous avons vu que le CPR faisait partie du grand lobe limbique de Broca sur le plan neuroanatomique. L'étude des afférences et des efférences du CPR suggère que celui-ci appartient simultanément à un autre grand système cérébral, à savoir la voie visuelle ventrale (Ungerleider et Mishkin, 1982 ; Murray et Bussey, 1999 ; Bachevalier et Mishkin, 1986 ; Meunier *et al.*, 1997). L'appartenance conjointe du CPR à ces deux systèmes a conduit à l'élaboration d'hypothèses précises quant à son rôle fonctionnel.

APPROCHE FONCTIONNELLE

Le CPR et la mémoire chez l'animal

La majorité des études fonctionnelles sur le CPR ont été menées chez le rat et le singe. La publication du cas HM en 1957 par Scoville et Milner a conduit à l'élaboration de nombreux modèles expérimentaux animaux d'amnésie. Ces travaux se sont accompagnés du développement de tâches de mémoire susceptibles d'évaluer les déficits observés. Ils ont notamment donné naissance à un test prototypique, la tâche de mémoire de reconnaissance avec non-appariement différé (« delayed non matching-to-sample », Gaffan, 1974 ; Mishkin et Delacour, 1975). Cette épreuve consiste en une première phase d'acquisition pendant laquelle un stimulus, généralement visuel, est présenté. Après un délai variable, ce stimulus est à nouveau présenté en compagnie d'un nouveau stimulus (distracteur). L'animal doit porter son choix vers le distracteur, démontrant ainsi qu'il a mémorisé le stimulus familier. L'objectif princeps de ces recherches visait à déterminer l'existence éventuelle d'une structure au sein du LTI dont la lésion pouvait rendre compte des perturbations mnésiques observées chez HM (voir la revue historique de Squire, 1992). Les premières études ont évoqué la nécessité de lésions combinées des amygdales et des hippocampes afin d'entraîner un trouble de la mémoire de reconnaissance chez le singe (Mishkin, 1978). Des lésions plus circonscrites ont ensuite incriminé les hippocampes seuls (Murray et Mishkin, 1986).

Vers la fin des années 1980, trois types d'argument amenèrent les chercheurs à porter leur intérêt vers le CPR : (1) lésionnels d'une part, une étude conduite par Horel *et al.* (1987) montrant que des lésions cryogéniques du lobe temporal inférieur résultaient chez le singe en des perfor-

mances de mémoire de reconnaissance visuelle très déficitaires ; (2) anatomiques d'autre part, les travaux cytoarchitectoniques sur le LTI conduits par Amaral (1987) et Insausti *et al.* (1987) en caractérisant les limites. En particulier, la surface du CPR apparut bien plus étendue que ce que les études antérieures laissaient supposer. Ainsi, les chercheurs prirent conscience qu'ils lésaient de manière fortuite le CPR lors de lésions qu'ils pensaient sélectives de l'amygdale ou de la formation hippocampique (Squire, 1992 ; Meunier *et al.*, 1993) ; (3) électrophysiologiques enfin, l'enregistrement de neurones du cortex temporal inférieur (aire TE et CPR) suggérant que ces structures disposaient des capacités de coder la familiarité d'un stimulus (Brown *et al.*, 1987).

Suite à ces travaux, Zola-Morgan *et al.* (1989) ont montré que des lésions de l'ensemble du gyrus parahippocampique chez le singe étaient susceptibles d'entraîner une diminution des performances en mémoire de reconnaissance visuelle. Meunier *et al.* (1993) réalisèrent des lésions isolées du CPR aboutissant à une réduction sévère de ces mêmes performances. Les lésions du cortex entorhinal ou de l'hippocampe affectaient également ces performances, mais de façon inférieure à des lésions du CPR (Meunier *et al.*, 1993 ; Squire et Zola, 1996). De plus, les singes ayant subi des lésions limitées au cortex parahippocampique obtenaient le même niveau de performance que les contrôles (Squire et Zola, 1996). Cette relation entre lésion isolée du CPR et déficit sévère dans les tâches de non appariement différé a par la suite été confirmée avec le support de méthodologies variables par plusieurs études portant aussi bien chez le rat que chez le singe (Tang *et al.*, 1997 ; Wan *et al.*, 1999). Ces études ont généralement utilisé des stimuli visuels, mais des résultats similaires ont été obtenus sur entrée olfactive chez le rat et sur entrée tactile chez le singe (Suzuki *et al.*, 1993 ; Buffalo *et al.*, 1999).

Des arguments électrophysiologiques vinrent également confirmer la spécialisation du CPR pour la mémoire de reconnaissance. Brown et Xiang (1998) ont récemment exposé les caractéristiques des réponses neuronales unitaires au niveau du CPR. Leurs travaux se sont portés en particulier sur la modification des réponses observées entre la première présentation d'un stimulus visuel et la deuxième, le stimulus n'étant plus réutilisé par la suite (à distinguer du phénomène d'habituation qui implique des répétitions multiples du stimulus). La caractéristique majeure de certains neurones du CPR (ainsi que de la partie antérieure de l'aire TE) est une réduction de leur activité lors de la présentation du deuxième stimulus. La période durant laquelle cette réduction d'activité est observée est parfois supérieure à 24 heures pour certains neurones du CPR, alors qu'elle n'est que de 5 à 10 minutes dans les cellules de l'aire TE (Xiang et Brown, 1998). De plus, cette réduction d'activité est susceptible de perdurer malgré l'interférence de plusieurs centaines de stimuli entre les premières et deuxième présentations. Les latences des potentiels d'action de ces neurones sont relativement courtes, de l'ordre de 70-80 ms. On retrouve également des neurones avec de telles propriétés dans le cortex entorhinal et dans une moindre mesure dans le cortex orbito-frontal. De manière

intéressante, ce type de neurones n'est présent qu'en nombre très limité dans la formation hippocampique (Brown et Xiang, 1998). Cette proportion représente moins de 1 p. 100 du total des neurones de la formation hippocampique, alors qu'elle constitue environ 25 p. 100 des cellules du CPR (Brown et Aggleton, 2001).

Simultanément, d'autres équipes ont montré que des lésions de l'hippocampe chez le rat ou le singe n'étaient pas incompatibles avec la mémorisation d'associations entre stimuli (paires-associate task), lorsque que ces stimuli sont appréhendés par la même modalité sensorielle (visuelle ou olfactive) (Eichenbaum *et al.*, 1996 ; Buckley et Gaffan, 1998a). En revanche, les lésions du CPR diminuaient sévèrement les performances sur ce type d'épreuve. En d'autres termes, ces éléments plaident contre l'idée générale selon laquelle la formation hippocampique est seule capable de former des associations entre des stimuli individuels.

Le CPR et la mémoire chez l'humain (Tableau I)

Les données chez l'homme sont plus rares et indirectes dans la mesure où il n'existe pas de modèle pathologique clairement identifié susceptible de léser sélectivement le CPR. Aggleton et Shaw (1996) ont revu l'ensemble des patients amnésiques publié dans la littérature ayant passé un test de mémoire de reconnaissance visuelle très utilisé dans les études neuropsychologiques (le Recognition Memory Test, Warrington, 1984). Un groupe de patients s'individualise clairement par des performances préservées à ce test. Ce groupe de patients présentait la caractéristique d'avoir des lésions limitées à la formation hippocampique ou au système hippocampo-mamillo-thalamique. Cela suggère que l'intégrité du CPR permet à l'homme de réussir des tâches de mémoire de reconnaissance visuelle. En 1997, Vargha-Khadem *et al.* ont rapporté les cas de trois adolescents souffrant d'une amnésie sévère secondaire à des lésions d'origine anoxique limitées à la formation hippocampique et contractées pendant la petite enfance. Ces trois adolescents ont atteint un niveau scolaire subnormal, ce qui suggère qu'ils ont pu acquérir de nombreuses connaissances n'étant pas liées uniquement à la modalité visuelle. De plus, ces adolescents étaient capables de réussir en laboratoire des tâches de mémoire de reconnaissance visuelle et verbale, ainsi que des tâches de mémoire de reconnaissance de paires de mots ou de visages. En revanche, aucun d'entre eux ne put réussir de tâche de reconnaissance de paires de stimuli si chaque stimulus était présenté dans une modalité sensorielle différente. De même, leurs performances étaient déficitaires si la tâche nécessitait l'encodage simultané de la localisation du stimulus à mémoriser. Ces auteurs suggèrent que la préservation du cortex périrhinal (et entorhinal) de ces patients leur a suffi pour acquérir de nouvelles connaissances qu'ils appellent factuelles ou sémantiques. Holdstock *et al.* (2000) ont étudié le cas de YR, souffrant de lésions limitées aux hippocampes acquises à l'âge adulte (voir aussi concernant YR : Mayes *et al.*, 2001 ; Holdstock *et al.*, 2002 ; Mayes *et al.*, 2002).

Tableau I. – Présentation de quelques revues concernant le CPR ou la distinction entre le rôle du CPR et le rôle de la formation hippocampique.

A review of several studies which have focused on the role of the perirhinal cortex or on differentiating the role of the perirhinal cortex from that of the hippocampal formation.

Revue	Modèle	Commentaire
Squire, 1992	Homme, Singe, Rat	Perspective historique des tentatives de simuler l'amnésie humaine chez l'animal.
Eichenbaum <i>et al.</i> , 1996	Rat	Présentation des propriétés fonctionnelles différentes du CPR et de la formation hippocampique.
Suzuki, 1996	Singe	Revue anatomique sur le CPR
Brown et Xiang, 1998	Singe, Rat	Revue essentiellement centrée sur les propriétés électrophysiologiques des neurones du CPR et l'interprétation fonctionnelle qui en découle.
Mishkin <i>et al.</i> , 1998	Homme	Commentaire de l'article de Vargha-Khadem <i>et al.</i> , 1997 défendant le modèle hiérarchique de la mémoire déclarative.
Tulving <i>et al.</i> , 1998	Homme	Commentaire de l'article de Vargha-Khadem <i>et al.</i> , 1997 avec présentation du modèle SPI.
Squire et Zola, 1998	Homme	Commentaire de l'article de Vargha-Khadem <i>et al.</i> , 1997. Point de vue critique sur les conclusions de Vargha-Khadem <i>et al.</i> ainsi que sur les modèles de la mémoire qu'il est possible d'en inférer.
Murray et Bussey, 1999	Homme, Singe	Revue des possibles fonctions perceptuelles supportées par le CPR
Aggleton et Brown, 1999	Homme, Singe, Rat	Présentation d'un modèle anatomo-fonctionnel hippocampo-mamillo-noyau antérieur du thalamus distinct d'un modèle périrhinal-noyau dorso-médian du thalamus.

Cette patiente réussissait une grande variété de tests de mémoire de reconnaissance visuelle et verbale, dont les tests de reconnaissance de paires de mots. Cependant, elle éprouvait d'importantes difficultés lorsqu'il s'agissait d'apprécier la séquence temporelle dans laquelle les stimuli étaient apparus. Buffalo *et al.* (1998) ont comparé les performances de deux patients amnésiques ayant des lésions étendues des structures temporales internes englobant le CPR à celles d'un groupe contrôle de six patients amnésiques avec des lésions limitées aux formations hippocampiques ou aux structures diencephaliques. Les patients ayant des lésions incluant le CPR oubliaient de façon plus rapide (après des délais de 25 secondes) et plus massive que les autres.

Rappelons que toutes ces études chez l'homme, comme chez l'animal, utilisent comme stimuli des « items uniques », c'est-à-dire des mots individuels (et non des phrases ou des récits) ou des images seules (et non des configurations d'images). Eichenbaum et son équipe ont insisté sur la notion selon laquelle le CPR pourrait avoir pour rôle de participer à l'encodage d'items uniques, hors de leur contexte spatio-temporel (Eichenbaum *et al.*, 1996 ; Mayes *et al.*, 2001 ; Cohen *et al.*, 1997). Le CPR pourrait également encoder les relations qui lient deux items uniques, mais seulement s'ils sont présentés selon la même modalité sensorielle. Seule la formation hippocampique aurait la capacité de coder et de conserver à long terme les relations discontinuées, spatiales, temporelles ou en terme de modalité sensorielle plurimodale, entre ces items (Wallenstein *et al.*, 1998).

Bien qu'il faille noter que la dissociation inverse (lésions du CPR avec préservation de la formation hippocampique) n'a jamais été étudiée chez l'homme, ces études permettent de mettre en évidence que des capacités d'apprentissage d'un certain type d'information sont préservées chez l'homme en cas de lésions limitées à la formation hippocampique. La plupart des auteurs s'accordent désormais pour reconnaître le rôle principal que joue le CPR dans les tâches de mémoire de reconnaissance (Buffalo *et al.*, 1998). Aucune autre aire cérébrale ne produit, lorsqu'elle est lésée, une diminution aussi importante des performances sur ce type de paradigme. Il existe également un certain consensus pour accorder au CPR une indépendance relative de traitement par rapport aux autres structures du LTI (cf. infra). Quelques questions restent malgré tout en suspens et donnent lieu à controverse.

Les points équivoques

1) Le CPR intervient-il dans une seule fonction cognitive, la mémoire de reconnaissance, comme l'indiquent les études susmentionnées, ou participe-t-il à d'autres fonctions ? En effet, le CPR appartient au système limbique (suggérant une participation aux fonctions mnésiques), mais également à la voie visuelle ventrale, questionnant un rôle éventuel dans des processus perceptifs. Buffalo *et al.* (1998) ont montré que leurs patients amnésiques dont les lésions englobaient le CPR réussissaient des tâches de mémoire de reconnaissance

visuelle si les délais étaient inférieurs à deux secondes. Ces mêmes auteurs ont également étudié les rôles différentiels de l'aire TE et du CPR chez le singe (Buffalo *et al.* 2000). D'une part, les singes avec des lésions du CPR pouvaient réaliser des tâches de discrimination visuelle si le délai entre la phase d'acquisition et la phase de test n'excédait pas 0,5 seconde. D'autre part, les lésions de TE rendaient les singes incapables de réussir cette tâche, même en condition de présentation simultanée. L'ensemble de ces éléments, recueillis à la fois chez l'animal et chez l'homme, ont conduit ces auteurs à la conclusion que le CPR ne jouait pas un rôle essentiel dans les tâches perceptuelles.

Cette interprétation est discutée par Murray et Bussey (1999). La position hiérarchique occupée par le CPR au sein de la voie visuelle ventrale, aussi bien sur les plans anatomique que fonctionnel, amène ces auteurs à invoquer sa participation à la discrimination visuelle de haut niveau en permettant la conjonction de plusieurs traits (« features ») visuels. Ainsi, si un objet est caractérisé par les traits visuels A, B, C et D, il est possible que A, B, C et D soient traitées de manière séparée dans la partie caudale de la voie visuelle, que les conjonctions AB et CD soient traitées dans une partie plus rostrale et que seul le CPR puisse coder la conjonction des traits ABCD. Plusieurs études abondent dans le sens de cette hypothèse (Baxter et Murray, 2001 ; Eacott *et al.*, 2001 ; Eacott *et al.*, 1994). Eacott *et al.* (1994) ont montré que des singes avec des lésions des CPR pouvaient discriminer de petits ensembles de stimuli visuels proches sur le plan perceptuel mais pas des ensembles quantitativement plus importants en condition de présentation simultanée. Buckley et Gaffan (1998b) ont administré des images d'objets présentés sous différents angles à des singes. Après lésion des CPR, les singes ne réussissaient plus à appairer la vue nouvelle d'un objet avec l'image d'un objet à laquelle ils avaient été préalablement exposés. Cependant, comme le reconnaissent Murray et Bussey (1999), la notion de « trait » reste relativement mal définie. Ce modèle est de plus difficile à tester dans la mesure où, si le CPR est lésé, l'objectif pourrait être reconnu en amont sur la base de ses caractéristiques de bas-niveau (la reconnaissance des traits AB et CD par exemple). Les conséquences des lésions du CPR sur les processus de reconnaissance des objets chez l'homme restent encore à déterminer.

Quelques travaux ont tenté d'étudier le rôle du CPR dans d'autres tâches cognitives. Celui-ci a été impliqué dans le traitement de la localisation spatiale (Wiig et Bilkey, 1994), mais peu de travaux récents confirment l'implication du CPR dans la mémoire spatiale à notre connaissance, l'attention pour ce type de processus se focalisant plutôt sur la structure voisine qu'est le cortex parahippocampique. Certains travaux ont tenté d'aborder l'interaction entre le CPR et les émotions (Corodimas et Ledoux, 1995), en raison notamment des projections réciproques entre le CPR et l'amygdale. Un travail récent en électrophysiologie de Kajiwara *et al.* (2003) montre qu'une stimulation électrique simultanée de l'amygdale et du CPR facilite la propagation de l'activité neuronale vers le cortex entorhinal. Enfin un dernier axe de recherche a permis de mettre en évidence

que le CPR pourrait être impliqué dans des tâches de mémoire de travail si des objets sont utilisés comme stimuli (Davachi et Goldman-Rakic, 2001 ; Holscher et Rolls, 2002). La participation du CPR à d'autres tâches cognitives que la mémoire de reconnaissance visuelle proprement dite est donc probable mais reste encore à approfondir.

2) La plupart des tâches de mémoire de reconnaissance utilisées chez l'animal sont basées sur des tâches de non-appariement différé. Il s'agit donc de tâches de détection de la nouveauté, que les singes réussissent rapidement. Les singes ont beaucoup de difficultés pour acquérir la règle consistant à choisir le stimulus déjà vu (« delayed matching-to-sample »). À l'opposé, la plupart des tâches en choix forcé réalisées chez l'homme sont des tâches consistant à sélectionner le stimulus déjà vu, comme par exemple dans le Doors and People's test (Baddeley *et al.*, 1994 ; Blanchet *et al.*, 2000). L'interprétation classique dans ce cas est qu'il s'agit de tâches évaluant le sentiment de familiarité. Il existe donc là une certaine contradiction entre les résultats des travaux chez l'animal et chez l'homme qui reste à élucider.

3) Un autre point plus fondamental reste équivoque : l'équipe dirigée par Squire en particulier soutient que des lésions de l'hippocampe suffisent à diminuer les performances aux tâches de mémoire de reconnaissance (chez l'homme, Manns et Squire, 1999 et Buffalo *et al.*, 1998 ; chez le singe, Zola *et al.*, 2000 ; chez le rat, Clark *et al.*, 2000). Chez l'homme sain, une étude en IRM fonctionnelle de Stark et Squire (2000) montrait une activité hippocampique robuste dans une tâche de mémoire de reconnaissance verbale et visuelle. Pour cette équipe, l'hippocampe reste une structure essentielle pour les tâches de mémoire de reconnaissance. Cette position s'oppose en tout point à celle qui attribue cette fonction au CPR et débouche sur un modèle de la mémoire très différent.

IMPLICATIONS SUR LES MODÈLES DE LA MÉMOIRE DÉCLARATIVE

Les conceptions du rôle joué par le CPR dans les processus de mémoire ont influé sur les modèles de la mémoire et sous-tendent des débats de fond sur l'organisation de la mémorisation d'informations nouvelles. La réflexion sur le cortex périrhinal est indissociable de ces débats ; il est nécessaire de les connaître afin d'appréhender correctement cette structure et surtout son éventuelle importance pour la prise en charge des patients présentant des troubles de la mémoire d'origine temporelle interne. Nous présentons brièvement trois conceptions différentes de l'organisation de la mémoire déclarative.

Le conception de Mishkin et collaborateurs

Les différentes études réalisées aussi bien chez l'animal (Meunier *et al.*, 1993) que chez l'homme (Vargha-Khadem *et al.*, 1997) par cette équipe leur ont permis d'élaborer des

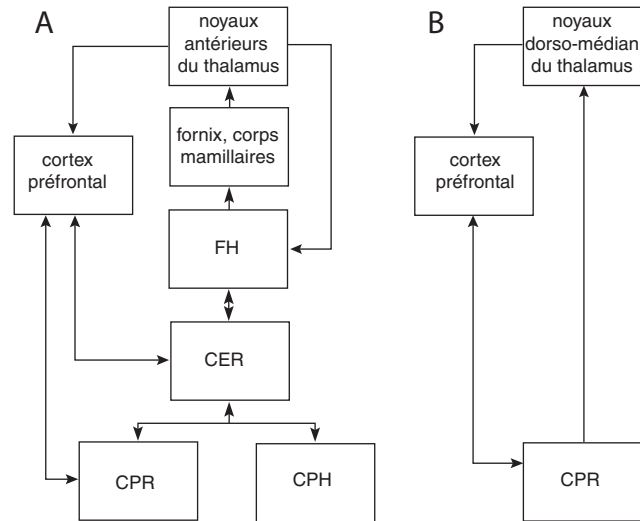


Fig. 6. – Modèle (simplifié) proposé par Aggleton et Brown (1999). A : système permettant de rappeler le contexte (épisode) d'un stimulus déjà vu. B : système permettant le jugement de familiarité. Abréviations : voir fig. 2.

Aggleton and Brown's model of memory (1999) (simplified version). A: system involved in remembering the context (episode) of a previously-seen stimulus. B: system involved in making familiarity judgements. See figure 2 for abbreviations.

hypothèses sur la nature des informations traitées par le CPR. Le point commun aux tâches de mémoire de reconnaissance visuelle et aux acquisitions didactiques des adolescents rapportés par Vargha-Khadem est que toutes consistent en des informations factuelles décontextualisées. En d'autres termes, l'encodage de ces informations ne nécessite pas la mémorisation du contexte spatio-temporel de leur acquisition. Inversement, l'accès au contexte spatio-temporel de leur acquisition n'est pas nécessaire à leur évocation. Pour ces auteurs, le CPR participerait à un système permettant, indépendamment de la formation hippocampique, le sentiment de familiarité pour des stimuli déjà vus ainsi les connaissances ou faits décontextualisés (Tulving et Markowitsch, 1998), qui regroupent la mémoire didactique (acquise à l'école) et la mémoire des connaissances générales sur le monde (acquise au travers de l'actualité). Mishkin et collaborateurs envisagent donc la mémoire sémantique comme étant un système relativement indépendant de la mémoire épisodique.

Le modèle d'Aggleton et Brown

Ces auteurs (Aggleton et Brown 1999 ; Brown et Aggleton, 2001) établissent une claire distinction entre deux systèmes de mémoire (Fig. 6) comme le suggéraient les études en psychologie expérimentale (Jacoby et Dallas, 1981). L'un, permettant le sentiment de familiarité, est centré sur le CPR (par exemple : j'ai déjà vu ce visage). Pour ces auteurs, le système CPR — noyau dorso médian du thalamus —

cortex frontal est un système rapide, automatique, qui intervient de façon fondamentale dans la survie de l'espèce. L'autre, supportant la mémoire épisodique, est centré sur le système hippocampo-(fornix)mamillo-thalamo-cingulaire. Comme dans la conception de Mishkin et collaborateurs, les lésions du système hippocampique ne constituent pas un obstacle à l'acquisition de nouvelles formes de connaissances. Aggleton et Brown (1999) élaborent un modèle qui présente la particularité de traiter les informations de façon parallèle (« dual-process ») et non hiérarchique. Une double dissociation anatomo-fonctionnelle entre système CPR/système hippocampique est donc ici théoriquement possible. Cette position est soutenue d'une part par des arguments anatomiques, les afférences hippocampiques en provenance du CPR ne représentant qu'une partie des informations arrivant dans les hippocampes. D'autre part, les lésions du CPR, qui entraînent un déficit de mémoire de reconnaissance visuelle, ne semblent pas contrarier la réalisation de tâches de mémoire spatiale, aussi bien chez le rat que le singe (Aggleton et Brown, 1999 ; Gaffan, 1994).

L'approche opposée de Squire et collaborateurs

Les modèles présentés par ces deux équipes s'opposent à celui qui domine actuellement la neuropsychologie cognitive proposé par Squire et collaborateurs (Squire, 1992 ; Squire et Zola, 1996 ; Knowlton *et al.*, 1996 ; Squire et Zola, 1998 ; Manns *et al.*, 2003 ; Stark et Squire, 2003). Selon ces derniers, le lobe temporal interne est le pivot de l'intégralité de la mémoire déclarative, qui réunit de manière parallèle et indissociable les mémoires sémantique et épisodique. Il s'agit donc d'une conception unitaire (« single-process ») de la mémoire déclarative, qui s'oppose aux approches modulaires présentées plus haut. Cette théorie repose sur deux points essentiels : (1) la sévérité de l'amnésie est directement proportionnelle à l'importance des lésions du LTI ; (2) la mise en évidence chez des patients amnésiques d'une dissociation entre des capacités d'apprentissage sémantiques préservées et des capacités d'apprentissage épisodiques altérées n'a jamais été faite (Schmolck *et al.*, 2002). En d'autres termes, pour ces auteurs, ces deux types de mémoire sont toujours lésés de manière équivalente. Ils interprètent notamment l'étude de Vargha-Khadem (1997) comme l'illustration d'une différence quantitative et non qualitative entre l'atteinte de deux processus de la mémoire déclarative.

DISCUSSION

Une série d'études et de modèles théoriques convergent vers une notion importante : il est possible que les structures subhippocampiques, et en particulier le CPR, soient impliquées de façon sélective dans une mémoire de nature différente de la mémoire supportée par la formation hippocampique. Cette mémoire se définit de la façon suivante : 1) elle supporterait les connaissances et faits décontextualisés (mémoire de

reconnaissance visuelle, connaissance générale sur le monde, mémoire didactique...); 2) une partie de ces connaissances serait de type item unique : visages, objets, noms propres... ; 3) il s'agirait d'une mémoire du présent et non du passé ; 4) le fonctionnement de cette mémoire serait relativement indépendant de la formation hippocampique ; 5) il pourrait donc exister une dissociation entre capacité à apprendre de nouvelles connaissances décontextualisées et mémoire épisodique altérée. Cette notion n'est pas tout à fait nouvelle. Delay et Brion (1969) envisageaient déjà l'hypothèse que les connaissances didactiques pouvaient être subordonnées à un système différent de l'axe hippocampo-mamillo-thalamique. Cette hypothèse s'inscrit cependant désormais dans un corpus important d'études neuroanatomiques et fonctionnelles, chez l'animal comme chez l'homme.

Ces modèles théoriques reposent globalement sur une conception modulaire de la mémoire. Chaque structure du lobe temporal interne sous-tend un type particulier de mémoire, l'ensemble constituant un système intégré à l'origine de la mémoire déclarative. Cette notion de ségrégation anatomo-fonctionnelle au sein des régions temporales internes transparaît clairement dans les modèles de Mishkin et collaborateurs et d'Aggleton et Brown. Notons que cette notion n'est pas si étrangère aux neurologues et neuropsychologues. Par exemple, il est accepté que des lésions limitées à la région du cortex parahippocampique droit sont à l'origine d'une amnésie topographique (Habib et Sirigu, 1987). L'originalité des modèles susmentionnés réside dans la caractérisation de la nature des informations traitées par les structures subhippocampiques. Cette caractérisation repose notamment sur l'individualisation d'un nouveau système de traitement au sein de ce dispositif, le cortex périrhinal.

Ce débat théorique pourrait avoir des implications concrètes. Cette conception du rôle joué par les structures subhippocampiques pourrait permettre d'améliorer le diagnostic précoce de certaines maladies affectant la mémoire, notamment la maladie d'Alzheimer. Les lésions neurofibrillaires caractéristiques de cette maladie débutent par une sous-région du CPR, la couche 2 (pre- α) de l'aire 35 de Brodmann (Braak et Braak, 1991 ; 1995). Il est raisonnable de faire l'hypothèse que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à son tout début obtiendraient des performances inférieures à ceux de sujets contrôles à des tests de connaissances décontextualisées, par exemple à des tests de mémoire de reconnaissance visuelle ou à des tests incluant des items uniques. Quelques arguments soutiennent cette hypothèse. Par exemple, le test de Grober et Buschke est l'une des épreuves neuropsychologiques les plus utilisées en France dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Ergis *et al.*, 1994). Ce test nécessite l'apprentissage d'une liste de 16 mots, l'encodage et le rappel étant facilités par un indicateur catégoriel indiquant la catégorie sémantique à laquelle appartient le mot (par exemple : Quel est le poisson ? Le hareng). De nombreuses études ont montré la sensibilité de ce test dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable (Grober *et al.*, 2000). D'une certaine manière, ce test consiste à apprendre

des « items » au sens d'Eichenbaum et collaborateurs, ou des relations entre items présentés selon la même modalité sensorielle, ce qui, d'après cette équipe, est l'une des caractéristiques des informations supportées par le CPR. L'atteinte précoce de cette structure au cours de cette affection pourrait rendre compte de la sensibilité particulière de ces patients à ce test. L'idée selon laquelle l'amnésie dont souffrent les patients avec maladie d'Alzheimer est due à l'isolation fonctionnelle de la formation hippocampique est ancienne (Hyman *et al.*, 1984) et se comprend à l'aide des modèles hiérarchiques de la mémoire déclarative. En revanche, les études fonctionnelles du CPR permettent de formuler une nouvelle hypothèse : en plus d'une amnésie hippocampique, par déafférentation fonctionnelle, les patients en début de maladie d'Alzheimer souffriraient d'une amnésie « subhippocampique » avec des caractéristiques tout à fait particulières.

Ces nouvelles conceptions devraient encourager la réévaluation des bases neuroanatomiques sous-tendant certains tests classiques de mémoire tels que le Grober et Buschke, ou d'autres abordant les processus de reconnaissance visuelle de façon plus spécifique tels que le Recognition Memory Test de Warrington (1984), le Door's and People's Test de Baddeley *et al.* (1994) ou le subtest de reconnaissance des visages de la WMS-III (Wechsler, 2001).

De même, ces approches incitent à réexaminer la terminologie utilisée pour qualifier les syndromes amnésiques. Prenons le cas du terme « mémoire épisodique » : il est clair que Mishkin par exemple ne conçoit pas celle-ci de la même manière que Squire. Comme l'écrivent Hodges et Graham (2001, p 1432) « Although the term 'episodic memory' is an extremely useful heuristic, particularly in clinical practice, the work [...] in patients with classic amnesia suggests that it describes a family of processes rather than a single definable entity. ».

Enfin, comme cela a été illustré plus haut (Holdstock *et al.*, 2000 ; Vargha-Khadem *et al.*, 1997), l'observation de capacités de mémoire de reconnaissance préservées chez certains patients après lésions hippocampiques doit inciter à rechercher des aptitudes résiduelles chez tous les sujets amnésiques, en particulier dans la perspective du développement de stratégies de compensation.

Remerciements

Emmanuel Barbeau a reçu une bourse de l'association France Alzheimer.

RÉFÉRENCES

- AGGLETON JP, SHAW C. (1996). Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, 34: 51-62.
- AGGLETON JP, BROWN MW. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22: 425-489.
- AMARAL DG. (1987). Memory: anatomical organization of candidate brain regions. In: Plum F, Mountcastle V (eds). Higher functions of the brain. Handbook of physiology, part 1. pp 21-294: American Physiological Society. Washington DC.
- BACHEVALIER J, MISHKIN M. (1986). Visual recognition impairment follows ventromedial but not dorsolateral prefrontal lesions in monkeys. *Behav Brain Res*, 20: 249-261.
- BADDELEY A, EMSLIE H, NIMMO-SMITH I. (1994). Doors and people. A test of visual and verbal recognition. Thames Valley Test Company. Bury ST Edmunds.
- BAXTER MG, MURRAY EA. (2001). Impairment in visual discrimination learning and recognition memory produced by neurotoxic lesions of rhinal cortex in rhesus monkeys. *Eur J Neurosci*, 13: 1228-1238.
- BAYLIS LL, ROLLS ET, BAYLIS GC. (1995). Afferent connections of the caudolateral orbitofrontal cortex taste area of the primate. *Neuroscience*, 64: 801-812.
- BLANCHET S, MARIE RM, DAUVILLIER F, LANDEAU B, BENALI K, EUSTACHE F, CHAVOIX C. (2000). Cognitive processes involved in delayed non-matching-to-sample performance in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 7: 473-483.
- BRAAK H, BRAAK E. (1985). On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 68: 325-332.
- BRAAK H, BRAAK E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 82: 239-259.
- BRAAK H, BRAAK E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*, 3: 271-284.
- BROWN MW, WILSON FA, RICHES IP. (1987). Neuronal evidence that inferotemporal cortex is more important than hippocampus in certain memory processes underlying recognition memory. *Brain Res*, 409: 158-162.
- BROWN MW, XIANG JZ. (1998). Recognition memory: neuronal substrates of the judgement of prior occurrence. *Prog Neurobiol*, 55: 149-189.
- BROWN MW, AGGLETON JP. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Rev Neurosci*, 2: 51-61.
- BUCKLEY MJ, GAFFAN D. (1998a). Perirhinal cortex ablation impairs configural learning and paired associate learning equally. *Neuropsychologia*, 36: 535-546.
- BUCKLEY MJ, GAFFAN D. (1998b). Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *J Neurosci*, 18: 2268-2275.
- BUFFALO EA, REBER PJ, SQUIRE LR. (1998). The human perirhinal cortex and recognition memory. *Hippocampus*, 8: 330-339.
- BUFFALO EA, RAMUS SJ, CLARK RE, TENG E, SQUIRE LR, ZOLA SM. (1999). Dissociation between the effects of damage to perirhinal cortex and area TE. *Learn Mem*, 6: 572-599.
- BUFFALO EA, RAMUS SJ, SQUIRE LR, ZOLA SM. (2000). Perception and recognition memory in monkeys following lesions of area TE and perirhinal cortex. *Learn Mem*, 7: 375-382.
- BURWELL RD. (2000). The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Ann NY Acad Sci*, 911: 25-42.
- CLARK RE, ZOLA SM, SQUIRE LR. (2000). Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci*, 20: 8853-8860.
- COHEN NJ, POLDRACK RA, EICHENBAUM H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, 5: 131-178.
- CORODIMAS KP, LEDOUX JE. (1995). Disruptive effects of posttraining perirhinal cortex lesions on conditioned fear: contributions of contextual cues. *Behav Neurosci*, 109: 613-619.
- DAVACHI L, GOLDMAN-RAKIC PS. (2001). Primate rhinal cortex participates in both visual recognition and working memory tasks: functional mapping with 2-DG. *J Neurophysiol*, 85: 2590-2601.
- DELACOURTE A, DAVID JP, SERGEANT N *et al.* (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52: 1158-1165.
- DELAY J, BRION S. (1969). Le syndrome de Korsakoff. Masson & Cie. Paris.
- EACOTT MJ, GAFFAN D, MURRAY EA. (1994). Preserved recognition memory for small sets, and impaired stimulus identification for

- large sets, following rhinal cortex ablation in monkeys. *Eur J Neurosci*, 6: 1466-1478.
- EACOTT MJ, MACHIN PE, GAFFAN EA. (2001). Elemental and configural visual discrimination learning following lesions to perirhinal cortex in the rat. *Behav Brain Res*, 124: 55-70.
- EICHENBAUM H, SCHOENBAUM G, YOUNG B, BUNSEY M. (1996). Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 13500-13507.
- ERGIS AM, VAN DER LINDEN M, DEWEER B. (1994). L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Rev Neuropsych*, 4: 47-68.
- GAFFAN D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol*, 86: 1100-1109.
- GAFFAN D. (1994). Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdectomy: Evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Exp Brain Res*, 99: 411-422.
- GLOOR P. (1997). The temporal lobe and the limbic system. Oxford University Press. New-York.
- GROBER E, LIPTON RB, HALL C, CRYSTAL H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54: 827-832.
- HABIB M, SIRIGU A. (1987). Pure topographical disorientation: a definition and anatomical basis. *Cortex*, 23: 73-85.
- HODGES JR, GRAHAM KS. (2001). Episodic memory: insights from semantic dementia. *Phil Trans R Soc Lond. B*, 356: 1423-1434.
- HOLDSTOCK JS, GUTNIKOV SA, GAFFAN D, MAYES AR. (2000). Perceptual and mnemonic matching-to-sample in humans: contributions of the hippocampus, perirhinal and other medial temporal lobe cortices. *Cortex*, 36: 301-322.
- HOLDSTOCK JS, MAYES AR, ROBERTS N, CEZAYIRLI E, ISAAC CL, O'REILLY RC, NORMAN KA. (2002). Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans? *Hippocampus*, 12: 341-351.
- HOREL JA, PYTKO-JOINER DE, VOYTKO ML, SALSBUURY K. (1987). The performance of visual tasks while segments of the infero-temporal cortex are suppressed by cold. *Behav Brain Res*, 23: 29-42.
- HOLSCHER C, ROLLS ET. (2002). Perirhinal cortex neuronal activity is actively related to working memory in the macaque. *Neural Plast*, 9: 41-51.
- HYMAN BT, VAN HOESEN GW, DAMASIO AR, BARNES CL. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225: 1168-1170.
- INSAUSTI R, AMARAL DG, COWAN WM. (1987). The entorhinal cortex of the monkey. II. Cortical afferents. *J Comp Neurol*, 264: 356-395.
- INSAUSTI R, JUOTTONEN K, SOININEN H *et al.* (1998). Volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol*, 19: 659-671.
- JACOBY LL, DALLAS M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *J Exp Psychol Gen*, 3: 306-340.
- KAJIWARA R, TAKASHIMA I, MIMURA Y, WITTER MP, IJIMA T. (2003). Amygdala input promotes spread of excitatory neural activity from perirhinal cortex to the entorhinal-hippocampal circuit. *J Neurophysiol*, 89: 2176-2184.
- KNOWLTON BJ, SQUIRE LR. (1996). Artificial grammar learning depends on implicit acquisition of both abstract and exemplar-specific information. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 22: 169-181.
- LAVENEX P, AMARAL DG. (2000). Hippocampal-neocortical Interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10: 420-430.
- LAVENEX P, SUZUKI WA, AMARAL DG. (2002). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: projections to the neocortex. *J Comp Neurol*, 447: 394-420.
- MANNES JR, SQUIRE LR. (1999). Impaired recognition memory on the Doors and People Test after damage limited to the hippocampal region. *Hippocampus*, 9: 495-499.
- MANNES JR, HOPKINS RO, SQUIRE LR. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38: 127-133.
- MAYES AR, ISAAC CL, HOLDSTOCK JS, HUNKIN NM, MONTALDI D. (2001). Memory for single items, word pairs, and temporal order of different kinds in a patient with selective hippocampal lesions. *Cognit Neuropsychol*, 18: 97-123.
- MAYES AR, HOLDSTOCK JS, ISAAC CL, HUNKIN NM, ROBERTS N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, 12: 325-340.
- MESULAM MM. (1985). Principles of behavioural neurology. F.A. Davis Company. Philadelphia.
- MEUNIER M, BACHEVALIER J, MISHKIN M, MURRAY EA. (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci*, 13: 5418-5432.
- MEUNIER M, BACHEVALIER J, MISHKIN M. (1997). Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia*, 35: 999-1015.
- MISHKIN M, DELACOUR J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 1: 326-334.
- MISHKIN M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273: 297-298.
- MISHKIN M, VARGHA-KHADEM F, GUADIAN DG. (1998). Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus*, 8: 121-126.
- MORECRAFT RJ, GEULA C, MESULAM MM. (1992). Cytoarchitecture and neural afferents of orbito-frontal cortex in the brain of the monkey. *J Comp Neurol*, 323: 341-358.
- MURRAY EA, MISHKIN M. (1986). Visual recognition in monkeys following rhinal cortical ablations combined with either amygdectomy or hippocampectomy. *J Neurosci*, 6: 1991-2003.
- MURRAY EA, BUSSEY TJ. (1999). Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends Cog Sci*, 3: 142-151.
- NADEL L. (2000). The parahippocampal region: basic science and clinical implications. *Hippocampus*, 10: 133-135.
- PANDYA DN, YETERIAN EH. (1985). Architecture and connections of cortical associations areas. In: Jones EG, Peters A (eds). Cerebral cortex, vol 4. pp 3-55. Plenum Press. New York.
- RUSSCHEN FT, AMARAL DG, PRICE JL. (1987). The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol*, 256: 175-210.
- SANIDES F. (1969). Comparative cytoarchitectonics of the neocortex of mammals and their evolutionary interpretation. *Ann NY Acad Sci*, 167: 404-423.
- SCHMOLK H, KENSINGER EA, CORKIN S, SQUIRE LR. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 12: 520-533.
- SCOVILLE WB, MILNER B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20: 11-21.
- SQUIRE LR, ZOLA-MORGAN S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253: 1380-1386.
- SQUIRE LR. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99: 195-231.
- SQUIRE LR, ZOLA SM. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 13515-13522.
- SQUIRE LR, ZOLA SM. (1998). Episodic memory, semantic memory and amnesia. *Hippocampus*, 8: 205-211.
- STARK CEL, SQUIRE LR. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *J Neurosci*, 20: 7776-7781.

- STARK CE, SQUIRE LR. (2003). Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus*, 13: 281-292.
- SUZUKI WA, ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR, AMARAL DG. (1993). Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting impairment in the visual and tactile modalities. *J Neurosci*, 13: 2430-2451.
- SUZUKI WA, AMARAL DG. (1994a). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferent. *J Comp Neurol*, 350: 497-533.
- SUZUKI WA, AMARAL DG. (1994b). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci*, 14: 1856-1877.
- SUZUKI WA. (1996). Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices; organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. *Semin Neurosci*, 8: 3-12.
- TANG Y, MISHKIN M, AIGNER TG. (1997). Effect of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 12667-12669.
- TULVING E, MARKOWITSCH HJ. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8: 198-204.
- UNGERLEIDER LG, MISHKIN M. (1982). Two cortical visual systems. In: Ingle D, Goodale M, Mansfield R (eds). *Analysis of visual behaviour*. pp. 549-586. MIT Press. Cambridge.
- VAN HOESEN GW, HYMAN BT, DAMASIO AR. (1991). Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 1: 1-8.
- VARGHA-KHADEM F, GADIAN DG, WATKINS KE, CONNELLY A, VAN PAESSCHEN W, MISHKIN M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277: 376-380.
- WALLENSTEIN GV, EICHENBAUM H, HASSELMO ME. (1998). The hippocampus as an associator of discontinuous events. *Trends Neurosci*, 21: 317-323.
- WAN H, AGGLETON JP, BROWN MW. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci*, 19: 1142-1148.
- WARRINGTON EK. (1984). *Recognition Memory Test*. NFER-Nelson. Windsor, UK.
- WECHSLER D. (2001). *Echelle de mémoire de Wechsler MEM III*. (3^e édition). Les éditions du Centre de Psychologie appliquée, Paris.
- WIIG KA, BILKEY DK. (1994). The effect of perirhinal cortical lesions on spatial reference memory in the rat. *Behav Brain Res*, 63: 101-109.
- XIANG JZ, BROWN MW. (1998). Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology*, 37: 657-676.
- ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR, AMARAL DG, SUZUKI WA. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci*, 9: 4355-4370.
- ZOLA SM, SQUIRE LR, TENG E, STEFANACCI L, BUFFALO EA, CLARK RE. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci*, 20: 451-463.