




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## Mémoire

# L'amnésie pure progressive : un syndrome amnésique avec préservation de l'autonomie

## Pure progressive amnesia: An amnesic syndrome with preserved independence in daily life

E. Tramoni<sup>a,b,\*</sup>, M. Didic<sup>a,b</sup>, E.J. Barbeau<sup>c</sup>, S. Joubert<sup>d</sup>, O. Felician<sup>a,b</sup>, M. Poncet<sup>a,b</sup>, M. Ceccaldi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire épilepsies et cognition, Inserm U 751, faculté de médecine, université de la Méditerranée, Marseille, France

<sup>b</sup> Service de neurologie et neuropsychologie, hôpital La Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

<sup>c</sup> Centre de recherche cerveau et cognition, UMR 5549, UPS-CNRS, faculté de médecine Rangueil, Toulouse, France

<sup>d</sup> Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal, département de psychologie et CERNEC, université de Montréal, Montréal, Canada

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 13 août 2008

Reçu sous la forme révisée le  
7 octobre 2008

Accepté le 17 novembre 2008

Disponible sur Internet le  
15 janvier 2009

Mots clés :

Amnésie pure progressive

Maladie d'Alzheimer

Mémoire de reconnaissance

Mémoire spatiale

Autonomie dans la vie quotidienne

Keywords:

Amnesia

Alzheimer disease

Recognition memory

Spatial memory

Neurodegenerative diseases

Dementia

### RÉSUMÉ

**Introduction.** – L'amnésie pure progressive (AmPP), récemment décrite dans le cadre de la caractérisation des stades initiaux de maladies neurodégénératives, pourrait constituer une forme clinique rare de la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce travail est de caractériser la nature des troubles de la mémoire dans l'AmPP et d'en discuter les mécanismes sous-jacents.

**Patients et méthodes.** – Trois patients présentant une AmPP ont subi un bilan neuropsychologique standard et une évaluation approfondie de leur mémoire de reconnaissance et de leur mémoire spatiale. Une imagerie par résonance magnétique et une étude du débit sanguin cérébral ont également été réalisées.

**Résultats.** – Ces patients présentaient des troubles sévères du stockage portant sur des items uniques, contrastant avec la préservation relative de leur mémoire spatiale et de leur autonomie. Une atteinte des structures temporales internes a été mise en évidence par la neuro-imagerie.

**Discussion.** – Le profil d'atteinte mnésique de l'AmPP est distinct de celui d'autres syndromes amnésiques constitués après des lésions temporales internes. La question de la topographie des lésions dégénératives responsables de ce syndrome ainsi que celle du lien avec d'éventuels mécanismes de compensation fonctionnelle sont posées. L'AmPP pourrait constituer un « modèle » pathologique privilégié pour la compréhension de l'organisation anatomofonctionnelle de la mémoire déclarative.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [eve.tramoni@univmed.fr](mailto:eve.tramoni@univmed.fr) (E. Tramoni).

0035-3787/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2008.11.015

## A B S T R A C T

**Introduction.** – Pure progressive amnesia, a form of progressive focal cortical atrophy is thought to represent the early stages of a rare form of Alzheimer's disease (AD). This syndrome is characterized by the insidious and slowly progressive breakdown of memory, in the absence of a significant impairment in other cognitive domains or in the realm of behavior. The aims of the present study were to contribute to the characterization of this poorly documented type of amnesia, to compare it with other forms of amnesic syndromes resulting from lesions to the medial temporal lobes and to discuss its potential pathophysiological basis.

**Patients and method.** – We carried out three single case studies in patients presenting with pure progressive amnesia. They all underwent a neuropsychological evaluation that included an extensive assessment of spatial and recognition memory, along with brain magnetic resonance imaging and a cerebral blood flow study.

**Results.** – All three patients had a severe deficit in the storage of context-free information, along with a severe visual recognition memory impairment, as previously reported in a case study on a patient with pure progressive amnesia (*Cognitive Neuropsychology* 23 (2006) 1230-1247). Yet, spatial memory remained well preserved, and patients maintained totally independent in everyday life. In addition, a significant atrophy of the medial temporal structures was found.

**Discussion.** – This specific pattern of impairment differs from other types of amnesic syndromes after medial temporal damage and raises the question of lesional topography, as well as possible compensatory phenomena. We suggest that pure progressive amnesia results from selective damage to the ventral subhippocampal route into the hippocampal formation leading to impaired context-free memory. Spatial memory may remain intact because the dorsal parahippocampal route into the hippocampus remains functional. Pure progressive amnesia may contribute to a better understanding of the neural systems involved in declarative memory and provide a better understanding into the nature of the memory impairment that characterizes the initial stages of AD.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le syndrome amnésique pur a été décrit suite à des lésions temporales internes consécutives à une chirurgie de l'épilepsie (cas HM, Scoville et Milner, 1957 ; Corkin, 2002). Il a également été observé dans les suites d'une encéphalite herpétique (cas FRG, Barbeau et al., 2005) et d'une anoxie cérébrale (cas Jon, Beth et Kate, Vargha-Khadem et al., 1997). L'amnésie de ces patients se caractérise par une altération sévère de la mémoire épisodique avec des difficultés pour situer les épisodes dans le temps, des déficits de mémoire spatiale et une altération de la mémoire autobiographique. Ces déficits compromettent l'autonomie des patients dans leur vie quotidienne. Cependant, une préservation de la mémoire de reconnaissance d'items uniques a été mise en évidence chez des patients amnésiques avec une préservation des structures sous-hippocampiques (Baddeley et al., 2001 ; Barbeau et al., 2005 ; Vargha-Khadem et al., 1997). Ces données suggèrent une ségrégation fonctionnelle des structures temporales internes dans la mémoire déclarative, une interprétation donnant lieu à controverse (Eichenbaum et al., 2007 ; Squire et al., 2007).

Un autre type de syndrome amnésique, l'amnésie pure progressive (AmPP), a été récemment décrit dans le cadre de la caractérisation des stades initiaux de maladies dégénératives du cortex cérébral qualifiées d'atrophies focales progressives (Didic et al., 1999). Il s'agit de troubles mnésiques isolés d'installation insidieuse et d'aggravation progressive avec parfois stabilisation sur plusieurs années (Bowen et al., 1997 ;

Bozoki et al., 2001 ; Caffara et Venneri, 1996 ; Della Sala, 1996 ; De Renzi, 1992 ; Haxby et al., 1992 ; Kritchevsky et Squire, 1993 ; Lucchelli et al., 1994 ; Miceli et al., 1996). La plupart de ces patients ont ultérieurement présenté un déclin cognitif généralisé conduisant vers une démence. L'étude neuropathologique réalisée chez deux de ces patients a objectivé la présence de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (MA) (Caselli et al., 1998 ; Didic et al., 1998) suggérant que l'AmPP pourrait constituer une forme clinique rare de cette maladie caractérisée par une détérioration mnésique isolée mais sévère, d'évolution lente.

Cette étude clinique rapporte trois patients présentant une AmPP. Elle vise à (i) caractériser la nature des troubles mnésiques de ces patients en référence à l'étude de cas détaillée d'un autre patient présentant ce syndrome, le patient M.S. (Barbeau et al., 2006) et par rapport aux autres syndromes amnésiques décrits suite à des lésions temporales internes et (ii) à discuter de l'implication respective des différentes structures temporales internes dans la mémoire déclarative.

## 2. Patients et méthodes

Nous rapportons les observations de trois patients, dont l'un (cas n° 3) a déjà fait l'objet d'une étude détaillée de sa mémoire autobiographique et de sa mémoire sémantique (Joubert et al., 2003).

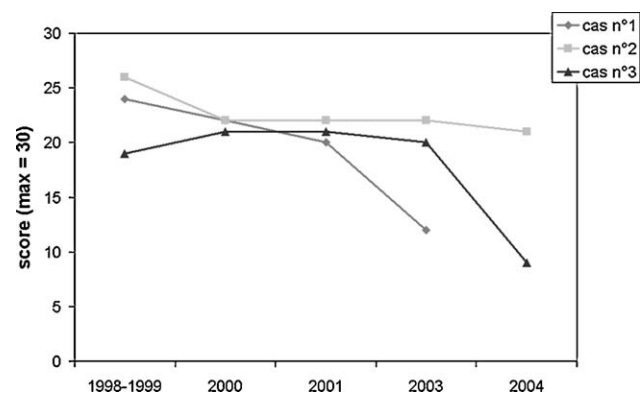
## 2.1. Cas n° 1

Une femme âgée de 63 ans, vendeuse retraitée, consulta en 1998 pour des problèmes de mémoire apparus progressivement sur une période de deux ou trois ans. Son mari n'avait remarqué aucun changement dans son comportement ou dans sa personnalité. L'amnésie de la patiente, dont elle était extrêmement consciente, n'était pas manifeste lors de l'entretien mais s'imposa rapidement au cours de l'examen clinique. Elle énonçait correctement le nom de la ville et de l'hôpital où elle était examinée mais n'était pas en mesure d'évoquer l'année, le mois ni la date du jour. Aucun des trois mots à mémoriser du Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein, 1975) ne fut rappelé. Le discours spontané, la dénomination, les connaissances sur les objets, les praxies et la copie de dessins demeuraient normaux, tout comme le reste de l'examen neurologique.

La patiente présentait dans ses antécédents médicaux une thyroïdite d'Hashimoto substituée par Levothyrox et une polyarthrite rhumatoïde. Elle subit un bilan hématologique et biochimique complet dont les résultats se situèrent dans les normes. Elle était porteuse d'un génotype epsilon 4/4 de l'apolipoprotéine E. Sa mère avait développé un déclin cognitif à 73 ans qui avait ensuite évolué vers une démence.

### 2.1.1. Autonomie et évolution des troubles

La patiente a été vue à huit reprises entre 1998 et 2002. Son état resta stable durant cette période (score MMSE, Fig. 1). Malgré l'importance du syndrome amnésique, la patiente restait totalement autonome dans la vie quotidienne. Elle continuait à gérer les tâches de la vie quotidienne de manière efficace et recevait régulièrement des amis. Elle ne présentait aucune difficulté dans ses déplacements extérieurs, faisait ses courses seule et localisait sans difficulté les différents articles à acheter dans les supermarchés. Elle ne s'était jamais perdue, même dans les lieux qui ne lui étaient pas familiers. Ainsi, la patiente retrouva toujours aisément sa chambre durant sa période d'hospitalisation. Toutefois, en 2003, elle fut victime d'un épisode très bref d'allure confusionnelle spontanément résolutif. Le syndrome



**Fig. 1 – Évolution du score obtenu au Mini-Mental State Examination (MMSE) par les trois patients.**  
Evolution of the Mini-Mental State Examination (MMSE) score in the three patients.

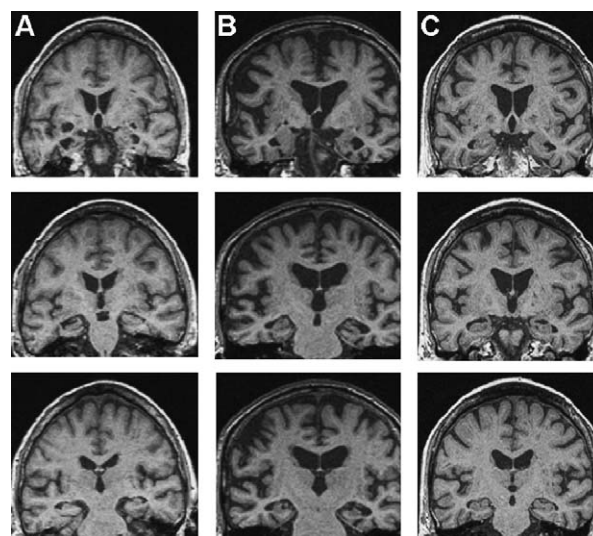
amnésique resta donc isolé durant sept ans chez cette patiente. Par la suite, elle et son mari ont quitté la région, mais le mari nous a informés du développement d'un déclin cognitif progressif et global chez sa femme.

### 2.1.2. Imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée en 1998 ne mit pas en évidence d'atrophie cérébrale globale chez la patiente. En revanche, l'examen de coupes coronales montrait une atrophie significative des structures temporales médianes ainsi que deux hyposignaux symétriques de la substance blanche périventriculaire compatibles avec un élargissement des espaces perivasculaires de Virchow-Robin (Fig. 2A). Une étude du débit sanguin cérébral (SPECT à L-éthyl-cysteinate-dimère [ECD]) en 1998 mit en évidence une hypofixation cingulaire postérieure, temporale interne et antérieure.

## 2.2. Cas n° 2

Un homme de 82 ans, technicien retraité, consulta en 1998 pour des troubles de la mémoire isolés. Ces troubles avaient débuté insidieusement deux ans auparavant, et s'étaient aggravés progressivement depuis lors. Lors du premier entretien, ses proches rapportèrent de nombreux oublis concernant les visites reçues, les rendez-vous et les coups de téléphone. Le patient, de contact agréable, se plaignait peu de sa mémoire et, spontanément, racontait beaucoup d'anecdotes personnelles. Son syndrome amnésique n'était pas évident en conversation courante et n'apparaissait que lors d'épreuves spécifiques. Ainsi, par exemple, un seul des trois noms d'objets du MMSE fut rappelé.



**Fig. 2 – IRM coronale à trois niveaux de l'hippocampe suivant l'axe antéro-postérieur chez les trois patients.**  
A. Patient n° 1. B. Patient n° 2. C. Patient n° 3.  
Coronal MRI at three levels following the anteroposterior axis of the hippocampal formation in the three patients. A. Patient no. 1. B. Patient no. 2. C. Patient no. 3.

Le patient subit un bilan biologique complet dont les résultats étaient dans les normes. Il ne présentait aucun antécédent neurologique, ni personnel, ni familial.

### 2.2.1. Autonomie et évolution des troubles

Entre 1999 et 2002, le patient a été vu à cinq reprises (Fig. 1). Durant cette période, il resta totalement autonome dans la vie de tous les jours, très actif, se déplaçant seul et assurant la gestion de son patrimoine sans difficulté. Sa femme confirma également le maintien de son autonomie. Il faisait ses courses, achetait le journal, mais, cependant, perdait beaucoup d'objets. Il conduisait lui-même son véhicule pour venir à ses rendez-vous à l'hôpital et pour se rendre chaque week-end à sa maison de campagne. Il parcourait ainsi environ 200 kilomètres jusqu'à cette résidence secondaire qu'il entretenait seul depuis une dizaine d'années. Aucune modification de ses habitudes de vie n'avait été notée par les membres de sa famille. En 2004, ses performances mnésiques diminuèrent alors que son discours spontané, sa dénomination, ses connaissances sur les objets, ses praxies et sa copie de dessins restèrent normaux, tout comme le reste de l'examen neurologique. En 2005, son score au MMSE était de 21/30. Il quitta ensuite la région, mais un entretien avec son épouse nous apprit que les troubles mnésiques évoluèrent très progressivement, jusqu'à la constitution récente (2008) de troubles comportementaux et cognitifs plus sévères, affectant notamment la reconnaissance de personnes non familières et l'attention. Actuellement, le patient doit être surveillé dans tous les actes élémentaires de la vie quotidienne et est suivi trois fois par semaine dans un centre d'accueil de jour. On peut estimer que le syndrome amnésique resta donc isolé environ huit ans chez ce patient.

### 2.2.2. Imagerie cérébrale

L'IRM réalisée en 2002 mit en évidence une importante atrophie cérébrale prédominant dans les régions pariétales et temporales. De même, on notait une atrophie importante de l'hippocampe et des structures péri-hippocampiques, de façon bilatérale (Fig. 2B). Deux études du débit sanguin cérébral (SPECT à l'ECD) en 1998 et 1999 mirent en évidence une atteinte du débit sanguin cérébral touchant les régions cingulaires postérieures et temporales de manière bilatérale.

## 2.3. Cas n°3

Une femme âgée de 79 ans, fleuriste à la retraite, sans antécédent, consulta en 1999 pour des troubles de mémoire qui, d'après son mari, auraient débuté de manière insidieuse environ deux ans avant la consultation initiale. Aucun changement dans le comportement n'était rapporté. La patiente se plaignait peu de sa mémoire et son syndrome amnésique n'était pas évident en conversation courante. L'examen somatique et le bilan biologique étaient normaux.

### 2.3.1. Autonomie et évolution des troubles

Entre 1999 et 2004, la patiente a été examinée à quatre reprises (Fig. 1). Durant cette période, aucune modification de ses habitudes de vie ne fut notée par ses proches. La patiente était complètement autonome au quotidien, ce qui fut confirmé par son mari. Elle s'occupait correctement des tâches ménagères,

comme la cuisine, le ménage et la régularisation de ses factures. Elle continuait à pratiquer ses loisirs préférés : chanter à la chorale, faire du jardinage et aller à la pêche en bord de mer avec son mari. Elle ne présentait aucun trouble de l'orientation spatiale. La patiente conduisait elle-même l'automobile du ménage en raison des problèmes de vue de son époux. Elle pouvait se rendre dans des endroits non familiers en voiture sans se perdre, parvenant à se repérer par le moyen de cartes routières. Elle se rendait, par exemple, à l'hôpital distant d'une heure de route de chez elle. Néanmoins, elle oubliait souvent où elle plaçait des objets et ne les retrouvait plus. En 2005, le bilan neuropsychologique réalisé chez cette patiente objectiva une aggravation importante de ses troubles mnésiques, avec préservation des autres fonctions cognitives et du comportement. Actuellement, la patiente est très apathique, amnésique et se perd souvent. Selon son médecin traitant et son entourage, son langage resterait préservé, mais elle présenterait des troubles de la reconnaissance de personnes familières et ses fonctions cognitives se seraient aggravées au point qu'une surveillance régulière serait devenue nécessaire dans la vie quotidienne. Le syndrome amnésique resta donc isolé entre huit et neuf ans chez cette patiente.

### 2.3.2. Imagerie cérébrale

L'IRM réalisée en 1999 mit en évidence des hypersignaux situés dans le striatum, probablement imputables à une artériopathie modérée. On n'observa pas d'atrophie générale. En revanche, une atrophie modérée des structures temporales internes était nettement visible (Fig. 2C). L'étude du débit sanguin cérébral (SPECT à l'ECD) en 2005 mit en évidence des hypoperfusions des régions cingulaires postérieures et de la région temporale antérieure et interne de manière bilatérale.

Au cours des deux à trois mois suivant leur première consultation, ces trois patients ont subi un bilan neuropsychologique standard. Dans un second temps (en moyenne cinq mois après la première consultation), ils ont été soumis à une étude plus approfondie de leurs systèmes mnésiques et notamment de leur mémoire de reconnaissance et de leur mémoire spatiale, à l'aide des épreuves décrites ci-dessous en référence à l'étude du patient M.S. (Barbeau et al., 2006). Deux épreuves de reconnaissance n'ont pu être administrées à la patiente n° 3 du fait de sa fatigabilité.

## 2.4. Évaluation de la mémoire de reconnaissance

### 2.4.1. Partie reconnaissance du RL/RI-16 (adaptée de Grober et al., 1988 ; Van Der Linden et al., 2004)

Seize mots cibles sont encodés et rappelés trois fois consécutives grâce à un indice sémantique. Vingt secondes après le dernier rappel, les sujets doivent reconnaître les 16 items cibles mélangés à 32 distracteurs.

### 2.4.2. DMS48 (Barbeau et al., 2004)

Il s'agit d'une épreuve de mémoire de reconnaissance visuelle. Pendant la phase d'apprentissage, 48 images en couleur sont présentées aux sujets de manière successive. Après un délai de trois minutes pendant lequel une tâche interférente de fluence verbale est réalisée (Cardebat et al., 1990), 48 paires

d'images, chacune constituée d'une des 48 cibles et d'un distracteur, sont présentées au sujet. Le sujet doit reconnaître la cible (reconnaissance en choix forcé). Une seconde phase de reconnaissance a lieu une heure après avec 48 nouveaux distracteurs.

#### 2.4.3. Sous-test des portes du Doors and People's test (Baddeley et al., 1994)

Ce sous-test est une tâche de mémoire de reconnaissance visuelle dans laquelle des photographies de portes en couleur provenant de différents bâtiments sont utilisées comme stimuli. Les portes cibles sont présentées une à une lors de la phase d'encodage. Puis, lors de la tâche de reconnaissance, chaque cible est présentée simultanément avec trois distracteurs et le patient doit pointer vers la cible qu'il a déjà vue. Ce test comporte un set facile (A) et un plus difficile (B), chacun contenant 12 cibles. Contrairement au DMS48, il s'agit d'un test de mémoire de reconnaissance immédiate (il n'y a pas de délai entre la phase d'apprentissage et la phase de test). Seuls les patients n<sup>os</sup> 1 et 2 ont passé ce test.

#### 2.4.4. Reconnaissance de visages et temps de réaction

Les temps de réaction des sujets lors d'une tâche de reconnaissance de visages ont été mesurés. Lors de la phase d'apprentissage, huit photographies en noir et blanc de visages inconnus sont présentées successivement sur l'écran d'un ordinateur pendant trois secondes. Après un délai de 20 secondes, les huit visages cibles sont ensuite présentés un à un, de manière aléatoire parmi 16 distracteurs. Pour chaque visage, les patients doivent décider s'il est déjà apparu précédemment (tâche de reconnaissance oui/non). Deux patients (cas n<sup>os</sup> 1 et 2) ont subi ce test ainsi que cinq sujets témoins appariés en âge avec la patiente n<sup>o</sup> 1 et quatre autres appariés en âge avec le patient n<sup>o</sup> 2.

### 2.5. Évaluation de la mémoire spatiale

#### 2.5.1. Test des cinq objets cachés

Ce test écologique consiste à cacher cinq objets à différents endroits au sein de la pièce dans laquelle le sujet est examiné. Il lui est explicitement demandé de se rappeler de l'identité des objets et pour chacun d'entre eux de l'endroit où il a été caché. Un rappel immédiat est effectué pour s'assurer que le sujet a correctement encodé les informations. Puis des rappels successifs ont lieu 15 et 60 minutes après la phase d'apprentissage.

#### 2.5.2. Apprentissage d'un trajet

Les patients devaient apprendre un trajet comportant 15 points de décision dans les couloirs d'un étage de l'hôpital. Sa durée de réalisation est d'environ cinq minutes et sa longueur est de 267 m. L'examineur montre une fois le parcours au sujet qui le suit, puis le patient doit refaire ce trajet jusqu'à ce qu'il le réalise deux fois sans erreur (dans la limite de cinq essais). L'examineur note les temps de réalisation et le nombre d'erreurs, qu'il corrige à chaque fois. Une heure après, on demande au patient de refaire ce trajet. Les patients n<sup>os</sup> 2 et 3 et cinq sujets témoins appariés en âge ont passé ce test.

## 3. Résultats

### 3.1. Évaluation du fonctionnement cognitif global

Les trois patients avaient une intelligence préservée avec un QI supérieur à la norme [échelle d'intelligence du Wechsler Adultes révisée (WAIS-R) (Wechsler, 1989)]. De même, leurs fonctions exécutives, leurs capacités de dénomination, leurs capacités visuo-perceptives et leurs praxies étaient préservées.

En revanche, les patients présentaient un syndrome amnésique extrêmement sévère avec un QM différé inférieur au percentile 5 chez les trois patients [échelle de mémoire du Wechsler révisée (WMS-R) (Wechsler, 1991)]. La différence entre le QI total et le QM différé était statistiquement significative ( $p < 0,01$ , manuel de statistique de la WMS-R). Aucun apprentissage des paires associées visuelles et verbales n'était possible. Leurs performances au RL/RI-16, caractérisées par des scores déficitaires au rappel libre différé et au rappel indicé différé, indiquaient un trouble sévère du stockage.

Concernant leur mémoire sémantique, alors que les connaissances générales sur le monde des patientes n<sup>os</sup> 1 et 3 étaient altérées (sous-test Information de la WAIS-R et questionnaire des acquisitions didactiques), celles du patient n<sup>o</sup> 2, qui avait un niveau éducatif plus élevé, apparaissaient préservées. L'ensemble de ces données est résumé dans le [Tableau 1](#).

### 3.2. Évaluation de la mémoire de reconnaissance

Au sous-test de mémoire de reconnaissance verbale du RL/RI-16, les trois patients obtenaient des performances pathologiques. De plus, leurs scores étaient extrêmement déficitaires à l'épreuve du DMS48 aussi bien lors de la reconnaissance à trois minutes qu'à une heure.

Les patients n<sup>os</sup> 1 et 2 obtenaient un score inférieur au 5<sup>e</sup> percentile au sous-test des portes. Concernant la reconnaissance des visages, ces deux patients mettaient respectivement deux à trois fois plus de temps que les sujets témoins pour reconnaître un visage, avec une nette diminution de leurs performances par rapport à ces derniers. L'ensemble des données sur la mémoire de reconnaissance des trois patients est résumé dans le [Tableau 2](#).

### 3.3. Évaluation de la mémoire spatiale

Au rappel immédiat du test des cinq objets cachés, les trois patients étaient capables à la fois de rappeler les cinq objets et de pointer vers les endroits où ils étaient cachés. Après 15 et 60 minutes, les trois patients pouvaient localiser très rapidement les endroits où des objets étaient cachés, même après avoir effectué une rotation de 180° sur eux-mêmes. En revanche, les patientes n<sup>os</sup> 1 et 3 avaient oublié quels étaient les cinq objets cachés au bout de 15 minutes. Le patient n<sup>o</sup> 2, quant à lui, en rappelait trois sur cinq à 15 minutes mais aucun à 60 minutes.

Les patients n<sup>os</sup> 2 et 3 ont pu apprendre le trajet dans l'hôpital malgré leur amnésie sévère puisqu'une heure après l'apprentissage, ils ne faisaient en moyenne que 2,5 erreurs

**Tableau 1 – Synthèse des résultats du bilan neuropsychologique.**  
**Summary of the neuropsychological assessment.**

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3
Sexe, âge	F, 63	H, 82	F, 79
Évaluation cognitive globale			
MMSE (30)	24	26	19
WAIS-R <sup>a</sup>			
QI verbal	97	115	108
QI performance	114	114	102
QI total	104	120	105
Attention et fonctions exécutives			
Empan (endroit/envers)	6/5	7/6	5/5
TMT A/B (percentile)	10/10	50/70	50/25
WCST (nombre de catégories/6)	4	6	6
Fluence verbale catégorielle (percentile)	25	10	25
Fluence verbale lexicale (percentile)	75	10	95
Langage et connaissances sémantiques			
DO80 (80) (seuil pathologique = 69)	74	80	74
PPTT (52) (seuil pathologique = 49)	50	50	50
Information (WAIS-R) <sup>b</sup>	6	11	7
Questionnaire des acquisitions didactiques (z-scores)			
Histoire	-1,93	-0,56	-1,93
Géographie	-3,29	-1,37	-2,8
Capacités visuoconstructives			
Figure de Rey			
Reproduction (36)	34	36	34
Type	I	I	I
Benton visages (54) (normes 41-54)	43	49	43
Évaluation mnésique			
WMS-R <sup>a</sup>			
Attention	103	94	95
Mémoire verbale immédiate	59	82	73
Mémoire visuelle immédiate	62	63	65
QM immédiat	< 50	72	56
QM différé	< 50	71	76
RL/RI-16 (z-scores)			
Rappel immédiats	-3,6	-0,73	-3,4
3 rappels totaux	-6,57	-7,74	-14,77
Rappel libre différé	-4,92	-3,86	-3,86
Rappel total différé	-19,57	-14,25	-15,5
Figure de Rey (z-scores)			
Rappel immédiat	-2,45	-1,19	-1,38
Rappel 30 min	-2,96	-1,6	-1,92

Les valeurs maximales sont indiquées entre parenthèses dans la première colonne. Les chiffres en gras indiquent les performances significativement déficitaires.

H : homme ; F : femme ; MMSE : Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) ; WAIS-R : échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, forme révisée (Wechsler, 1989) ; WMS-R : échelle clinique de mémoire révisée (Wechsler, 1991) ; TMT : Trail Making test (Tombaugh, 2004) ; DO : Dénomination orale (Deloche et Hannequin, 1997) ; WCST : Wisconsin Card sorting test (Nelson, 1976) ; PPTT : Pyramid Palm Tree Test (Howard et Patterson, 1992) ; Figure de Rey (Rey, 1959) ; Benton visages (Benton et al., 1983).

<sup>a</sup> Moyenne = 100 ± 15.

<sup>b</sup> Moyenne = 10 ± 3.

sur 15 points de décision. Les nombres moyens d'erreurs réalisés par les patients au cours du trajet comparés à ceux des cinq sujets témoins et d'une patiente présentant une amnésie sévère suite à une encéphalite herpétique sont présentés sur la Fig. 3.

Cet apprentissage de trajet n'ayant pu être réalisé par la patiente n°1 dans l'hôpital, il lui a été demandé, lors d'une visite à domicile, de partir de la table de sa salle à manger, d'aller à la véranda, de marcher autour de la table, d'aller au

salon où elle devait passer entre deux fauteuils, puis de continuer à marcher jusqu'au bout du couloir d'où elle faisait demi-tour, allait à la cuisine, passait derrière la table et enfin retournait au point de départ. La patiente n'eut aucune difficulté pour apprendre ce chemin, le reproduire immédiatement, puis 60 minutes après. Deux jours plus tard, elle était encore capable de décrire parfaitement ce trajet. L'ensemble des données sur la mémoire spatiale des trois patients est résumé dans le Tableau 2.

**Tableau 2 – Synthèse des résultats à l'évaluation expérimentale de la mémoire.**  
**Summary of results in the extensive assessment of memory.**

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3
Tests de reconnaissance			
RL/RI-16 (z-scores)			
Reconnaissance	- 17,5	- 4,18	- 8,6
DMS48 (z-score)			
Reconnaissance à 3 min	- 21	- 4,6	- 11,2
Reconnaissance à 1 h	- 14,33	- 9,25	- 9,25
Doors and People test (percentile)			
Subtest des portes	< 5	< 5	ND
Reconnaissance de visages			
Performances (z-scores)	-2,5	-3,77	ND
Reconnaissance correcte (temps de réaction en ms)	4752 (1553 ± 543)	2332 (1239 ± 504)	ND
Rejet correct (temps de réaction en ms)	2877 (2098 ± 512)	2161 (1564 ± 603)	ND
Mémoire spatiale			
Test des 5 objets cachés			
Rappel immédiat [nombre objet (5)/nombre de lieux (5)]	5/5	5/5	5/5
Rappel 1 heure [nombre objet (5)/nombre de lieux (5)]	0/5	0/5	0/5
Apprentissage d'un trajet (z-scores)			
Rappel au 5 <sup>e</sup> essai	ND	- 0,52	- 1,4
Rappel 1 h	ND	- 0,35	- 1,22

Les valeurs maximales sont indiquées entre parenthèses dans la première colonne.

Les chiffres en gras indiquent les performances significativement déficitaires.

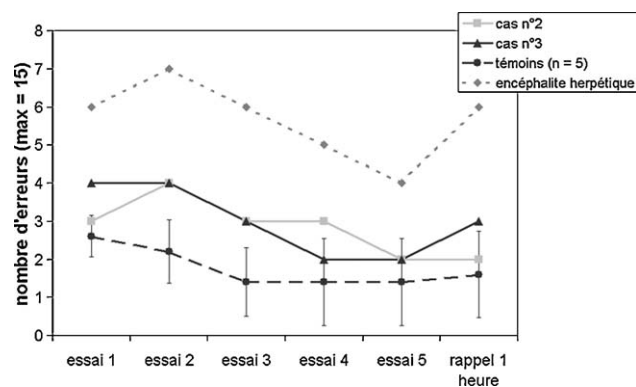
DMS48 : *delayed matching to sample* (Barbeau et al., 2004).

ND : non disponible.

## 4. Discussion

### 4.1. Caractérisation du déficit mnésique

Les trois patients qui ont fait l'objet de cette étude ont tous présenté pendant une période de plusieurs années une atteinte sévère et isolée de la mémoire, qui contrastait avec la préservation de leur fonctionnement intellectuel général et



**Fig. 3 – Nombre moyen d'erreurs réalisées au cours du trajet par les patients n°s 2 et 3 en comparaison avec les performances de cinq sujets témoins et d'une patiente amnésique suite à une encéphalite herpétique, très déficitaire à cette tâche.**

**Average number of errors made by patients no. 1 and no. 2 on a route learning task in comparison with the performances of five control subjects and of an amnesic patient following herpes encephalitis with severe deficit in this task.**

de leurs autres fonctions cognitives. Leurs difficultés sévères au test du RL/RI-16 et à des tests de mémoire de reconnaissance d'objets, de visages, de mots indiquent la présence d'un trouble sévère du stockage d'informations nouvelles dans des tâches qui utilisent des items « uniques » ou « décontextualisés » (c'est-à-dire dont le rappel ne nécessite pas de se replacer dans le contexte initial d'acquisition). La possibilité d'un trouble spécifique de la mémoire des items uniques a précédemment été suggérée suite à l'étude très détaillée de M.S., un patient présentant également un tableau d'AmPP (Barbeau et al., 2006). Les patients n°s 1 et 3 présentaient de plus des déficits portant sur leurs connaissances générales sur le monde, ces aspects de la mémoire sémantique pouvant également être qualifiés de « décontextualisés ». Chez le patient n° 2, ce type de mémoire semblait à première vue préservé, le score au sous-test Information se situant dans les normes. Cependant, on peut s'interroger sur la signification de ce score chez ce patient, technicien de haut niveau et auteur de plusieurs brevets avec un bon niveau intellectuel au moment de l'évaluation. Son QI se situait encore à 120 en 2002, or la normalisation de la WAIS-R ne tient pas compte du niveau socioculturel. En dépit de ces résultats, ce patient semblait présenter une perte de certaines connaissances sémantiques : par exemple, il était incapable de donner la signification des initiales ONU ou de dire qui était Martin Luther King. Ce type de profil fut également observé chez le patient M.S., qui avait un niveau socioéducatif particulièrement élevé (Barbeau et al., 2006).

Contrastant avec cette atteinte sévère de la mémoire « décontextualisée », les trois patients présentaient une relative préservation de la mémoire spatiale. La mémoire

spatiale n'est pas un système unitaire mais nécessite la participation de multiples processus cognitifs spécialisés. Une distinction a été proposée par O'Keefe et Nadel (1978) sur la base de travaux chez l'animal. Selon ces auteurs, il existe deux systèmes distincts permettant de guider les déplacements. Le *Taxon système* comprend le guidage et les réorientations. Celles-ci s'organisent sous forme de « routes » correspondant à une séquence d'orientation stimulus-réponse. Le *Local système* met en œuvre des « cartes cognitives ». Ces cartes sont en fait des représentations allocentriques (le référentiel est stable, indépendant de la position du sujet dans l'environnement), contrairement aux routes qui sont des représentations égocentriques (la référence est l'individu lui-même). Sur la base des quelques tests de mémoire spatiale effectués chez les trois patients, il apparaît clairement que, dans leurs cas, la mémoire spatiale de type Taxon était préservée. La mémoire spatiale de type carte cognitive semblait également en partie intacte, comme en témoignent l'habileté préservée de la patiente n° 3 à utiliser les cartes routières, ainsi que les données recueillies chez le patient M.S. (Barbeau et al., 2006).

La caractéristique principale du syndrome amnésique présenté par les trois patients est la préservation relative de leur autonomie dans la vie de tous les jours qui contraste avec la sévérité de leur trouble mnésique. Cet aspect est très probablement lié à la préservation de leur mémoire spatiale, mais également de leur mémoire autobiographique (comme cela a été démontré chez la patiente n° 3, Joubert et al., 2003), et des autres fonctions cognitives (praxies, calcul, attention, langage, etc.). Cette préservation de l'autonomie et de la mémoire spatiale avait été rapportée chez d'autres patients présentant une AmPP (Caffara et Veneri, 1996 ; Fossard et al., 2006 ; Lucchelli et al., 1994 ; Miceli et al., 1996).

En résumé, les trois patients présentaient donc un tableau clinique comparable caractérisé par :

- un syndrome amnésique relativement isolé et sévère, d'installation progressive ;
- une évolution isolée et « en plateau » des troubles mnésiques sur une très longue période (sept à neuf ans dans cette étude) ;
- des troubles de la mémoire avec un trouble du stockage d'items uniques mis en évidence par des épreuves spécifiques comme le RL/RI-16 ou par des tâches de mémoire de reconnaissance ;
- une altération des savoirs sémantiques sur le monde (respectant cependant les connaissances sur les objets, contrairement à la démence sémantique) ;
- une préservation de la mémoire spatiale de type route ;
- une autonomie conservée dans la vie quotidienne.

Ce tableau clinique est très semblable à celui des patients décrits par Barbeau et al. (2006) et Stokholm et al. (2005) qui présentaient des déficits sévères aux tests mettant en jeu la reconnaissance et le rappel d'items uniques contrastant avec une relative préservation de la mémoire spatiale, autobiographique ainsi que de l'autonomie dans la vie quotidienne.

À l'évidence, l'évolution et le pronostic morbide de ces patients sont sensiblement différents de ceux observés dans l'évolution classique d'autres maladies neurodégénératives. Il est donc particulièrement important de connaître et de repérer ce tableau clinique si particulier.

#### 4.2. Une nouvelle forme d'amnésie ?

Ce syndrome amnésique d'installation insidieuse et d'aggravation progressive se différencie des cas d'amnésie globale comme celle que présente le patient HM par la préservation relative de la mémoire spatiale et de l'autonomie dans la vie quotidienne. En effet, même si HM présentait, comme les patients de cette étude, des déficits en mémoire de reconnaissance (Milner, 1972 ; Sidman et al., 1968) et en mémoire sémantique (Gabrieli et al., 1994), contrairement aux cas des patients que nous rapportons, sa mémoire spatiale était profondément altérée. Il était totalement désorienté dans l'espace et se perdait dans son propre domicile. En particulier, ses performances étaient très déficitaires pour les tâches de mémoire spatiale qui requièrent l'acquisition d'une séquence correcte de déplacements sur un labyrinthe visuel (Milner, 1965) ou tactile (Corkin, 1965). Ces troubles avaient des répercussions manifestes dans sa vie de tous les jours. Le patient avait perdu son autonomie et devait être assisté pour les activités élaborées de la vie quotidienne (Corkin, 2002).

L'AmPP se différencie aussi des cas d'amnésie liés à des anoxies hippocampiques décrits par Vargha-Khadem et al. (1997), et la confrontation de ces deux syndromes permet de décrire une double dissociation. Contrairement aux cas des patients que nous rapportons, les patients avec lésions hippocampiques étaient capables de faire des apprentissages didactiques (Gardiner et al., 2008) et réussirent 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 (Baddeley et al., 2001). En revanche, ces patients présentaient des troubles sévères de la mémoire spatiale et avaient perdu leur autonomie dans la vie quotidienne. Aucun des trois patients ne pouvait retrouver son chemin dans des endroits familiers ni la place de certains objets dans la vie courante. De plus, l'un d'entre eux (Jon) présentait des difficultés dans une tâche de réalité virtuelle mimant des déplacements dans une ville mais aussi dans différents autres tests de mémoire topographique (Spiers et al., 2001).

Enfin, le syndrome amnésique dans les trois observations rapportées se distingue également du syndrome amnésique de la patiente FRG, sévèrement amnésique suite à une encéphalite herpétique ayant détruit la quasi-totalité de ses régions temporales internes, n'épargnant que la région sous-hippocampique droite. La patiente présentait des troubles de la mémoire spatiale et une perte de son autonomie dans la vie quotidienne contrastant avec une préservation de la mémoire de reconnaissance des items uniques (Barbeau et al., 2005).

Notons finalement que les capacités préservées de mémoire spatiale et d'autonomie dans la vie quotidienne chez les trois patients rapportés dans la présente étude ne peuvent pas être imputées à des degrés moins importants d'atteinte de la mémoire, en comparaison avec HM et les trois patients décrits par Vargha-Khadem et al. (1997). Au contraire, l'écart entre le QI et le QM chez deux des patients (cas n° 1 et 2) est d'environ 50 points, alors qu'il était de 37 points pour HM en 1992 (Corkin et al., 1997) et de 37 points chez FRG (Barbeau et al., 2005). L'écart entre le QIV et le QM était supérieur à 40 points chez les patients n° 1 et 2, alors qu'il était de 16 à 20 points chez Jon, Beth et Kate. Finalement, les QM des trois



patients avec une AmPP (50 et 71 et 76) étaient globalement plus altérés que ceux de HM, Jon, Beth et Kate (73, 93, 83 et 66 respectivement). Ainsi, bien qu'il faille rester prudent dans de telles comparaisons, en raison de l'âge des patients notamment, il semble peu probable que la préservation de la mémoire spatiale et de l'autonomie dans la vie quotidienne chez les trois patients reflète des différences dans le degré de sévérité de l'amnésie. Au contraire, sur le plan psychométrique, l'amnésie des trois patients est au moins aussi sévère que celle rapportée chez HM et chez les patients avec une anoxie hippocampique.

#### 4.3. Une hypothèse physiologique

Les données cliniques, longitudinales et neuropathologiques des quelques cas d'AmPP de la littérature suggèrent qu'il s'agit probablement d'une manifestation atypique de la MA. Ainsi, Della Sala et Spinnler (1996) ont rapporté le cas de MZ, qui présente une atteinte mnésique isolée pendant 15 ans, avant de développer une détérioration cognitive globale dont le profil était très évocateur de MA. Des observations semblables furent rapportées par Caffara et Venneri (1996), Miceli et al. (1996) et, plus récemment, par Stokholm et al. (2005). De même, Bowen et al. (1997) ont isolé au sein d'une cohorte de 811 patients avec des plaintes cognitives, 21 sujets présentant des déficits sévères et isolés de la mémoire. Ils ont montré que ces derniers présentaient des risques plus importants de développer une démence. De plus, les études anatomopathologiques réalisées chez des patients présentant ce type de syndrome amnésique viennent corroborer l'hypothèse d'une MA, puisqu'ont été retrouvées à l'autopsie des lésions caractéristiques de la MA (Caselli et al., 1998 ; Didic et al., 1998).

Dans la MA, les dégénérescences neurofibrillaires responsables de la mort neuronale débutent dans la voie d'entrée ventrale de la formation hippocampique, au sein des cortex ento- et périrhinaux avant de s'étendre à l'hippocampe lui-même (Braak et Braak, 1991 ; Delacourte et al., 1999). Les stades suivants (III et IV) sont caractérisés par une dégénérescence importante des cortex rhinaux qui s'étend alors à la formation hippocampique pour évoluer lors des derniers stades (V et VI) en une atteinte sévère de l'hippocampe et du néocortex. Au sein de ces structures temporales internes, la région parahippocampique postérieure, constituant la voie d'entrée dorsale dans l'hippocampe, reste préservée dans les stades initiaux de la MA. L'étude en imagerie cérébrale réalisée chez les patients n<sup>os</sup> 1, 2 et 3 objectiva une atrophie significative des régions temporales internes. Alors que ces données ne permettent pas de conclure précisément sur les corrélats anatomiques du syndrome amnésique observé dans les AmPP, elles permettent toutefois de formuler une hypothèse concernant l'existence d'une dysfonction temporale interne à l'origine de ce syndrome amnésique. Il est ainsi possible que ces formes particulières de MA constituent pendant longtemps le corrélat clinique les stades II et III, voire IV décrits par Braak et Braak (1991), dans lesquels les lésions prédominent dans les structures sous-hippocampiques et touchent la voie d'entrée ventrale de la formation hippocampique. Cette hypothèse permet de rendre compte des caractéristiques du syndrome amnésique observé et notamment du trouble sévère de stockage des items uniques. En effet, différents

travaux réalisés chez l'animal (Meunier et al., 1993 ; Squire et Zola, 1996), puis chez l'homme (Aggleton et Shaw, 1996 ; Barbeau et al., 2005 ; Mayes et al., 2002 ; Vargha-Khadem et al., 1997) ont montré le rôle crucial du cortex périrhinal dans la mémoire de reconnaissance d'items uniques. De plus, le cortex périrhinal chez l'homme a également été impliqué dans la mémoire sémantique, portant sur les connaissances générales sur le monde (Vargha-Khadem et al., 1997). Enfin, d'autres travaux chez le singe ont montré que les lésions du cortex périrhinal n'altèrent pas les performances à des tâches de mémoire spatiale (Ennaceur et Aggleton, 1997 ; Gaffan, 1994 ; Aggleton et Brown, 1999). En d'autres termes, nous formulons l'hypothèse selon laquelle le tableau amnésique présent chez ces trois patients refléterait principalement une atteinte de la voie d'entrée ventrale dans la formation hippocampique, comprenant les structures sous-hippocampiques (cortex entorhinaux et périrhinaux), et probablement partiellement la formation hippocampique. Chez un autre patient avec une AmPP, le patient M.S., l'étude volumétrique de la région temporale interne avait montré une atrophie sous-hippocampique et hippocampique, respectant la région parahippocampique (Barbeau et al., 2006). Le profil clinique qui s'en dégage contrasterait ainsi avec celui de lésions de l'ensemble de la formation hippocampique (Vargha-Khadem et al., 1997) et de l'atteinte temporale interne intéressant également le gyrus parahippocampique postérieur comme chez HM ou FRG. Ainsi, la préservation au moins partielle de la voie d'entrée dorsale dans l'hippocampe pourrait rendre compte de l'atteinte différentielle de la mémoire spatiale chez les patients de cette étude en comparaison avec HM, Jon, Kate et Beth. Cette interprétation serait cohérente avec l'un des modèles de la mémoire déclarative qui suggère l'existence d'une ségrégation fonctionnelle au sein des structures temporales internes (Mishkin et al., 1998). Ce modèle s'oppose à d'autres qui plaident en faveur d'une dépendance fonctionnelle de ces structures (Squire et al., 2004, 2007). Dans le modèle de Mishkin et al. (1998), les structures sous-hippocampiques forment la voie d'entrée ventrale vers l'hippocampe et jouent un rôle déterminant dans la mémorisation du matériel décontextualisé. Par ailleurs, les structures parahippocampiques constituent la voie d'entrée dorsale vers l'hippocampe et sont indispensables à la mémoire spatiale. Selon ce modèle, la formation hippocampique serait indispensable à la constitution d'une trace mnésique contextualisée.

Une autre explication possible à l'atteinte mnésique atypique et à l'évolution très lente décrite chez les trois patients de cette étude fait référence au concept de réserve cognitive. Il est en effet intéressant de souligner que ces patients présentaient un QI relativement élevé, fait retrouvé chez d'autres patients présentant une AmPP (Barbeau et al., 2006 ; Caffara et al., 1996 ; Didic et al., 1998 ; Kritchevsky et al., 1993 ; Lucchelli et al., 1994 ; Stokholm et al., 2005). La théorie de la réserve cognitive postule que des facteurs prémorbides comme un niveau socioéducatif élevé, un haut niveau d'accomplissement professionnel ou encore des variables comme une densité neuronale importante serviraient de « tampon » à d'éventuels déficits cognitifs (Stern et al., 1999). Ce concept pourrait être étroitement lié à celui de plasticité cérébrale : le cerveau compenserait l'apparition de

déficits neurologiques en sollicitant d'autres voies anatomiques et cellulaires (Stern, 2002). Nous pouvons formuler l'hypothèse selon laquelle les trois patients ont développé une réserve cognitive telle que les fonctions cognitives non-mnésiques sont relativement préservées d'un point de vue clinique.

Des travaux récents ont apporté des arguments en faveur d'une atteinte de la mémoire de reconnaissance des items uniques chez des patients à haut risque de développer une MA (Barbeau et al., 2004, 2008). On pourrait donc imaginer que chez la plupart des patients qui entrent dans une MA, la toute première expression du processus dégénératif serait l'atteinte de la mémoire des items uniques. Celle-ci resterait cependant ignorée car paucisymptomatique, puis parasitée par d'autres symptômes non compensés par la réserve cognitive. Ce profil les distinguerait des AmPP chez lesquelles ces réserves permettent aux troubles de rester isolés et relativement stables au fil du temps.

## 5. Conclusion

L'objectif principal de cette étude était de décrire un syndrome clinique particulier en relation avec une affection dégénérative débutante et qualifié d'AmPP. La connaissance de ce tableau présente en effet un intérêt pour le clinicien en raison de la relativement longue préservation de l'autonomie des patients et de l'évolution lente vers un tableau de démence caractérisé. Ce syndrome amnésique se différencie sur le plan clinique des principaux cas de syndromes amnésiques liés à des lésions temporales internes décrits dans la littérature. L'étude des caractéristiques neuropsychologiques de ce tableau peut contribuer à une meilleure caractérisation d'une présentation atypique de la MA, à un meilleur diagnostic différentiel des démences, mais également à une meilleure compréhension de l'organisation de la mémoire déclarative chez l'homme.

## Conflits d'intérêts

Pas de conflit d'intérêt à déclarer en lien avec l'article.

## Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Éric Guedj pour son aide dans le traitement et l'interprétation des données d'imagerie.

## RÉFÉRENCES

- Aggleton JP, Shaw C. Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia* 1996;34:51-62.
- Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999;22:425-44. discussion 444-489.
- Baddeley A, Emslie H, Nimmo-Smith I. A test of visual and verbal recognition. Bury St Edmunds: Thames Valley Publishing CO; 1994.
- Baddeley A, Vargha-Khadem F, Mishkin M. Preserved recognition in a case of developmental amnesia: implications for the acquisition of semantic memory? *J Cogn Neurosci* 2001;13:357-69.
- Barbeau E, Didic M, Tramoni E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004;62:1317-22.
- Barbeau EJ, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M. Preserved visual recognition memory in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus* 2005;15:587-96.
- Barbeau E, Didic M, Felician O, Tramoni E, Guedj E, Ceccaldi M, et al. Pure progressive amnesia: An atypical amnesic syndrome? *Cogn Neuropsychol* 2006;23:1230-47.
- Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, Confort-Gouny S, Felician O, Soulier E, et al. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46:1009-19.
- Benton A, Sirvan A, De Hamsher S, Varney N, Spreen O. Facial recognition. New-York: Oxford University Press; 1983.
- Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-5.
- Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-6.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- Caffara P, Venneri A. Isolated degenerative amnesia without dementia: an 8-year longitudinal study. *Neurocase* 1996;2:99-106.
- Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207-17.
- Caselli RJ, Couce ME, Osborne D, Deen HG, Parisi JP. From slowly progressive amnesic syndrome to rapidly progressive Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:251-3.
- Corkin S. Tactually-guided maze learning in man: Effects of unilateral cortical excisions and bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia* 1965;3:339-51.
- Corkin S, Amaral DG, Gonzalez RG, Johnson KA, Hyman BT. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997;17:3964-79.
- Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:153-60.
- De Renzi E. Deficit cognitive isolati a decorso progressivo. In: Carreras M, Defanti CA, Cornelio F, Fererico A, editors. XI Corso di Aggiornamento della Società Italiana di Neurologia. Bergamo: Monduzzi editore; 1992. p. 467-74.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158-65.
- Della Sala S, Spinnler H. I deficit cognitivi circoscritti lentamente ingravescenti a genesi degenerativa. In: Denes F, Pizzamiglio L, editors. Manuale di neuropsicologia. Bologna: Zanichelli; 1996.
- Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images. In: Centre de Psychologie Appliquée, éd. Paris, 1997.
- Didic M, Ali Cherif A, Gambarelli D, Poncet M, Boudouresques J. A permanent pure amnesic syndrome of insidious onset related to Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;43:526-30.
- Didic M, Felician O, Ceccaldi M, Poncet M. Atrophies corticales focales progressives. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155:73-82.

- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:123-52.
- Ennaceur A, Aggleton JP. The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in the rat. *Behav Brain Res* 1997;88:181-93.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Fossard M, Rigalleau F, Puel M, Nespoulous JL, Viallard G, Demonet JF, et al. Working memory and semantic involvement in sentence processing: A case of pure progressive amnesia. *Neuropsychologia* 2006;44:335-8.
- Gabrieli JD, Keane MM, Stanger BZ, Kjelgaard MM, Corkin S, Growdon JH. Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex* 1994;30:75-103.
- Gaffan D. Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdectomy: evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Exp Brain Res* 1994;99:411-22.
- Gardiner JM, Brandt KR, Baddeley AD, Vargha-Khadem F, Mishkin M. Charting the acquisition of semantic knowledge in a case of developmental amnesia. *Neuropsychologia* 2008;46:2865-8.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900-3.
- Haxby JV, Raffaele K, Gillette J, Schapiro MB, Rapoport SI. Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14:575-92.
- Howard D, Patterson KE. Pyramid and palm Trees test: A test of semantic access from words and pictures. Bury St Edmunds: Thames Valley Publishing CO; 1992.
- Joubert S, Barbeau E, Walter N, Ceccaldi M, Poncet M. Preservation of autobiographical memory in a case of pure progressive amnesia. *Brain Cogn* 2003;53:235-8.
- Kritchevsky M, Squire LR. Permanent global amnesia with unknown etiology. *Neurology* 1993;43:326-32.
- Lucchelli F, De Renzi E, Perani D, Fazio F. Primary amnesia of insidious onset with subsequent stabilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1366-70.
- Mayes AR, Holdstock JS, Isaac CL, Hunkin NM, Roberts N. Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus* 2002;12:325-40.
- Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M, Murray EA. Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci* 1993;13:5418-32.
- Miceli G, Colosimo C, Daniele A, Marra C, Perani D, Fazio F. Isolated amnesia with slow onset and stable course, without ensuing dementia: MRI and PET data and a 6-year neuropsychological follow-up. *Dementia* 1996;7:104-10.
- Milner B. Visual-guided maze learning in man: effects of unilateral excisions and bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 1965;3:317-38.
- Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421-46.
- Mishkin M, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus* 1998;8:212-6.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976;12:313-24.
- O'Keefe J, Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Oxford University Press; 1978.
- Rey A. Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Paris: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1959.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
- Sidman M, Stoddard L, Mohr JP. Some additional quantitative observations of immediate memory in a patient with bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia* 1968;6:245-54.
- Spiers HJ, Burgess N, Hartley T, Vargha-Khadem F, O'Keefe J. Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. *Hippocampus* 2001;11:715-25.
- Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13515-22.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:279-306.
- Squire LR, Zola-Morgan J, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:872-83.
- Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53:1942-7.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-60.
- Stokholm J, Jakobsen O, Czarna JM, Mortensen HV, Waldemar G. Years of severe and isolated amnesia can precede the development of dementia in early-onset Alzheimer's disease. *Neurocase* 2005;11:48-55.
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-14.
- Van Der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items. In: Solal, éd. L'évaluation des troubles de la mémoire. Marseille, 2004.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997;277:376-80.
- Wechsler D. Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler révisée. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1991.
- Wechsler D. Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adulte forme révisée. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1989.