

Université de Limoges

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

U1094 Inserm U270 IRD EpiMaCT Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Diplôme Biologie Chimie Santé mention Neurosciences

Présentée et soutenue par

Clément POLIN

Le 8 décembre 2023

Étude des comportements répétitifs dans l'Amnésie Antérograde

Thèse dirigée par M. le Pr Jean-Pierre CLEMENT et M. le Dr Benjamin CALVET

JURY :

Président du jury

M. Olivier DESPRES, PR, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptives (LNCA), UMR 7364 CNRS – Université de Strasbourg (UNISTRA)

Rapporteurs

M. Olivier DESPRES, PR, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptives (LNCA), UMR 7364 CNRS – Université de Strasbourg (UNISTRA)

Mme Hélène AMIEVA, PR, INSERM, U1219, Bordeaux Population Health Center, Université de Bordeaux

Examineurs

Mme Audrey HENRY, MCU PhD, Laboratoire C2S, Cognition, Santé et Société (EA 6291), Université de Reims Champagne-Ardenne

M. Jean-Pierre CLEMENT, PU-PH, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, CH Esquirol ; Inserm U1094 IRD U270 EpiMaCT, Limoges

M. le Dr Benjamin CALVET, MD PhD, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, CH Esquirol ; Inserm U1094 IRD U270 EpiMaCT, Limoges



A Chloé et Lou

*« Les Hommes agissent sur le monde, le changent, et sont à leur tour changés par
les conséquences de leurs actions »*

Burrhus Frederic Skinner, 1957

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX pour m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse au sein du laboratoire EpiMaCT. Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de ce doctorat, pour votre accessibilité. Je suis sincèrement très admiratif de vos qualités humaines et professionnelles.

Je remercie également vivement Monsieur le Docteur Farid BOUMEDIENE de ce même laboratoire EpiMaCT, dont les bons conseils ont marqué significativement ce travail de thèse.

Je remercie tous les membres, chercheurs et doctorants du laboratoire EpiMaCT et notamment Madame Caroline ADOU, Messieurs Thibaut Gellé, Jean TONIOLO, Alexis PARENTE, Mesdames Marion VERGONJEANNE, Angeladine « sans accent » KENNE MALA, Andrea ERAZO, Concheta TCHIBOZO pour les bons échanges que nous avons partagés, pour vos encouragements. Faire ce bout de chemin avec vous a rendu les choses moins difficiles. Tous ceux que j'aurais involontairement oubliés, je vous prie de m'excuser. J'espère avoir le plaisir de continuer à échanger et travailler avec vous.

Je remercie et ne remercierai jamais assez madame le Docteur Aurélie LACROIX de la Fédération Universitaire de Recherche, d'Innovation et d'Enseignement du CH Esquirol. Merci pour ton aide précieuse et constante tout au long de ce doctorat, pour tout ce que tu as accompli pour m'aider dans ma tâche, pour ton soutien. J'ai eu beaucoup de chance de travailler avec toi, et j'espère que cela va continuer. Mille, mille fois merci.

Je remercie les personnes de mon service du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin, notamment mes chères collègues Mesdames Cécile DIEBOLT, Marianne CHOULY, mais également Madame le Docteur Leslie CARTZ-PIVER, Mesdames Alexandra FOUCHER et Marie-Agnès MORIN, pour leur participation active à ce travail de doctorat, pour leur soutien, leur patience mais aussi leur confiance.

Je remercie évidemment mes proches, notamment ma compagne, Laëtitia, merci pour ta patience, pour ton affection, merci d'avoir été là pendant les moments de doute et d'avoir été un point de repère si rassurant dans ma vie. Sans toi, je ne pense pas que ce travail eût été possible.

Je remercie mes filles, Chloé et Lou bien qu'encore jeunes enfants et n'ayant pas tout à fait conscience de ce qui s'est tramé ces dernières années, m'ont toujours ramené à la réalité de la vie dans les moments de doute. Vos sourires et vos câlins m'ont permis de tenir bon sans jamais sourciller. Avoir des enfants quand on fait une thèse n'est pas comme on pourrait le penser un obstacle ou un frein, mais un garde-fou et une ressource affective inépuisable (je ne disais pas ça quand il fallait se lever la nuit, on est d'accord).

Je remercie mes parents, ma sœur, ma grand-mère, pour leur soutien et leur bonne humeur à toute épreuve. Papa, maman, merci de m'avoir enseigné la curiosité et d'avoir toujours été là pour moi.

Je remercie mes amis Aurélien et Jean-Baptiste (l'ordre importe peu), mes précieux compagnons de route depuis tant d'années. Merci pour votre soutien quotidien, malgré la distance. Vous aussi avez contribué à rendre ce travail plus aisé.

Merci au patient AD qui, en se prêtant au jeu de nos expérimentations avec toujours beaucoup d'enthousiasme, a été la source de nos questions de recherche et de ce doctorat. Je lui dois beaucoup.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Clément, Directeur de Thèse

Professeur de Psychiatrie, faculté de Médecine, CHU de Limoges

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, Centre hospitalier Esquirol

Cher Professeur, merci d'avoir toujours été présent pour moi malgré les circonstances, pour vos conseils, vos relectures et vos encouragements. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes et qu'il vous rend tout le respect que je vous porte.

Monsieur le Docteur Benjamin CALVET, Co-Directeur de Thèse

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, Centre hospitalier Esquirol

Cher Benjamin, je te remercie pour ton accessibilité, tes conseils éclairants et ta rassurance sans égale. J'ai senti que tu avais placé beaucoup de confiance en moi et j'espère que ce travail est à la hauteur de ce que tu en attendais. J'espère que nous continuerons longtemps à travailler et mener des projets ensemble.

Monsieur le Professeur Olivier DESPRES, Rapporteur

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptives (LNCA), UMR 7364 CNRS – Université de Strasbourg (UNISTRA)

Cher Professeur, nous vous remercions beaucoup d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. C'est un grand honneur et votre présence revêt une importance particulière et très personnelle car vous avez toujours été un modèle inspirant pour moi. J'espère que dans le futur nous

aurons l'occasion de travailler ensemble sur des projets portant sur la neuropsychologie de l'amnésie.

Madame le Professeur Hélène AMIEVA, Rapporteuse

INSERM, U1219, Bordeaux Population Health Center, Université de Bordeaux

Nous vous remercions beaucoup d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. C'est un honneur de vous compter parmi nous. Nous espérons pouvoir développer avec vous dans le futur des projets en neuropsychologie de la personne âgée.

Madame le Docteur Audrey HENRY, Examinatrice

Laboratoire C2S, Cognition, Santé et Société (EA 6291), Université de Reims Champagne-Ardenne

Je suis très honoré et je te remercie profondément d'avoir accepté de siéger à notre jury. Cela signifie beaucoup pour moi et j'espère que ce travail de thèse sera à la hauteur du respect que je te porte.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



LISTE DES ABBREVIATIONS

AA	Amnésie Antérograde
CR	Comportements Répétitifs
MA	Maladie d'Alzheimer
DFT	Dégénérescence lobaire Fronto-Temporale de forme comportementale
LTM	Lobe Temporal Médian
TEP	Tomographie par Emission de Positons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique



Table des matières

Introduction	14
I.1. Contexte	14
I.2. Objectifs.....	14
I.3. Hypothèses.....	15
I.4. Plan de thèse.....	16
Partie I. L'amnésie antérograde.....	18
I.1. La mémoire.....	18
I.1.1. Généralités	18
I.1.2. Organisation des systèmes de mémoire chez l'Homme	19
I.1.3. La mémoire déclarative.....	21
I.1.3.1. Définitions	21
I.1.3.1.1. La mémoire épisodique	21
I.1.3.1.1.1. Contenu d'un souvenir épisodique	22
I.1.3.1.1.2. Processus de formation d'un souvenir épisodique.....	22
I.1.3.1.1.3. Accessibilité et maintien des souvenirs épisodiques en mémoire à long terme	22
I.1.3.1.2. La mémoire sémantique	25
I.1.3.2. Corrélats neuronaux de la mémoire déclarative	26
I.1.3.3. Evaluation neuropsychologique de la mémoire déclarative	28
I.1.3.3.1. Evaluation de la mémoire épisodique	28
I.1.3.3.2. Evaluation de la mémoire sémantique	31
I.2. Généralités sur l'amnésie antérograde.....	31
I.3. Corrélats neuronaux de l'amnésie antérograde.....	34
I.4. Etiologies de l'amnésie antérograde	34
I.5. Focus sur la maladie d'Alzheimer	35
I.5.1. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	35
I.5.2. Evolution clinique de la maladie d'Alzheimer.....	37
I.5.2.1. Le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer.....	39
I.5.2.2. Le trouble neurocognitif mineur/stade prodromique.....	39
I.5.2.3. Le trouble neurocognitif majeur	40
I.5.3. Les substrats neuronaux de l'atteinte cognitive dans la maladie d'Alzheimer.....	40
I.5.4. Conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer : l'anosognosie	42
I.5.4.1. Définition de l'anosognosie	42
I.5.4.2. Evaluation de l'anosognosie.....	44
Partie II. Les comportements répétitifs	47

II.1. Généralités sur les comportements répétitifs	47
II.2. Les comportements répétitifs chez l'enfant	49
II.3. Les comportements répétitifs dans les troubles du développement.....	50
II.4. Les comportements répétitifs dans les pathologies neurodégénératives.....	51
II.5. Les comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde.....	52
II.6. Corrélats neuronaux des comportements répétitifs	53
II.7. Evaluation des comportements répétitifs.....	54
Partie III. Etudes réalisées dans le contexte de la thèse.....	57
III.1. Etude 1 : Revue systématique de la littérature avec méta-analyse des comportements répétitifs dans la maladie d'Alzheimer	58
III.2. Etude 2 : Relation entre mémoire sémantique et mémoire épisodique : étude d'un cas d'amnésie antérograde sévère.....	100
III.3. Etude 3 : Etude des comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde : données préliminaires	131
III.3.1. Contexte théorique.....	132
III.3.2. Objectifs de l'étude.....	132
III.3.3. Méthodologie de la recherche	133
III.3.3.1. Population étudiée	133
III.3.3.2. Calcul de l'échantillon	134
III.3.3.3. Critères d'éligibilité	135
III.3.3.3.1. Critères d'inclusion	135
III.3.3.3.1.1. Groupes CR+ et CR-.....	135
III.3.3.3.1.2. Groupe contrôle	135
III.3.3.3.2. Critères de non-inclusion	135
III.3.3.3.2.1. Groupes CR+ et CR-.....	135
III.3.3.3.2.2. Sujets sains.....	135
III.3.3.3.2.3. Critères d'exclusion secondaire (tous groupes confondus).....	136
III.3.3.4. Assignation des patients aux groupes CR+ et CR-.....	136
III.3.3.5. Arrêt des inclusions.....	136
III.3.3.6. Procédure des entretiens d'évaluation	137
III.3.3.6.1. Evaluation cognitive et comportementale des groupes CR+, CR-.....	137
III.3.3.6.1.1. Echelles et questionnaires	137
III.3.3.6.1.2. Tests cognitifs	140
III.3.3.6.2. Evaluation cognitive et comportementale du groupe contrôle (sujets sains) :	143
III.3.4. Résultats préliminaires.....	144
III.3.4.1. Caractéristiques démographiques.....	144

III.3.4.2. Résultats de l'évaluation de la nature et de la fréquence des CR.....	144
III.3.4.3. Résultats de l'évaluation cognitive des sujets CR+ versus CR-	145
III.3.4.4. Résultats de l'évaluation de l'anosognosie des sujets CR+ versus CR-	146
III.3.5. Discussion des résultats préliminaires.....	147
Partie IV. Synthèse et discussion générale.....	152
IV.1. Fréquence, nature, et déficits mnésiques associés aux CR dans l'AA	153
IV.2. Comportements répétitifs et anosognosie.....	156
IV.3. Mécanismes des CR amnésiques.....	157
IV.3.1. Proposition d'un modèle cognitif appliqué à la symptomatologie de CR dans l'AA	160
IV.3.1.1. Niveau perceptif et mnésique du traitement de l'information	162
IV.3.1.2. Niveau exécutif : le contrôle cognitif de la mémoire	162
IV.3.1.3. Niveau exécutif et comportemental : la sélection de la réponse et sélection des schèmes comportementaux	163
IV.3.1.4. Modification de l'environnement.....	164
IV.3.1.5. Redondance du comportement.....	165
IV.3.1.6. Hypothèses sur l'absence de CR dans l'AA.....	166
IV.3.1.7. Implications pour le fonctionnement normal	169
Conclusion	171
Références bibliographiques	174
Annexes	193

Table des illustrations

Figure 1. Taxonomie de la mémoire (adapté de Squire, 1986)	20
Figure 2. Le réseau cérébral central de rappel en mémoire épisodique (adapté de Renoult et al., 2019)	27
Figure 3 Le réseau sémantique général. (Renoult et al., 2019).	28
Figure 4: Conséquences possibles des lésions cérébrales sur les souvenirs anciens et nouveaux (adapté de Markowitsch, 2008)	33
Figure 6. Images en TEP représentant la consommation cérébrale de glucose et coupes correspondantes d'IRM représentant l'aspect morphologique du cerveau chez un patient présentant une MA probable à un stade peu avancé (Eustache et al., 1999).	41
Figure 5: modèle Cognitive Awareness Model (CAM) (adapté de Morris et Mograbi, 2013) .	43
Figure 7. Exemples de persévération récurrente dans une tâche consistant à reproduire de mémoire des dessins de bâtonnets (adapté de Sandson et Albert, 1987)	48
Figure 8. Exemples de persévération continue chez un patient présentant une maladie de Parkinson (Sandson et Albert, 1987).	49
Figure 9. Circuits corticostriataux parallèles avec leurs principales régions d'entrée, de relais et de sortie. (adapté de Langen et al., 2011).	54
Figure 10. Distribution des différents types de persévération chez des sujets sains (NC), des patients présentant une MA de stade léger (miAD) et des patients présentant une MA modérée (moAD) (Pekkala et al., 2008).	63
Figure 11. Type et fréquence de CR dans le groupe CR+	145
Figure 12. Principe de la théorie de la contingence à 3 termes (contingence ABA), d'après Skinner (1965).	158
Figure 13. Illustration de la théorie de la contingence à 3 termes avec l'exemple d'un étudiant en période de révision.	158
Figure 14. Modèle anatomique et connexionniste de l'apprentissage par renforcement (Zhang et al., 2021).	159
Figure 15. Proposition d'un modèle cognitif appliqué à la symptomatologie de CR amnésiques.	161

Table des tableaux

Tableau 1. Données démographiques (groupes CR+ et CR-)	144
Tableau 2. Résultats aux tests neuropsychologiques (groupes CR+ et CR-).....	145
Tableau 3. Résultats aux échelles CDS (McNair et Kahn, 1983) et MPR (Morris et al., 2016) pour les groupes CR+ et CR-	147

Introduction

I.1. Contexte

Les Comportements Répétitifs (CR) constituent une symptomatologie psychocomportementale fréquemment rencontrée dans le domaine des troubles mentaux et cognitifs. Ils font l'objet d'études approfondies dans le contexte des troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre autistique. Cependant, leur définition et leur terminologie ne sont pas universellement partagées et peuvent varier en fonction de l'auteur et du champ d'études car ils désignent une catégorie de symptômes à la fois vaste et hétérogène.

Dans l'amnésie antérograde (AA), ces comportements sont documentés dans la maladie d'Alzheimer (MA) et l'ictus amnésique. Malgré l'apparente prévalence élevée de ces symptômes chez ces patients, la littérature existante demeure limitée. Les conclusions divergent d'une étude à l'autre, en raison de différences attendant aux caractéristiques des populations évaluées, à l'absence de définition standardisée de ces symptômes et au recours à des outils de dépistage modifiés en l'absence d'outils standardisés.

Au-delà de la MA, les données sur cette symptomatologie dans l'AA sont encore plus parcellaires. D'une part, l'ictus amnésique se révèle difficile à étudier en raison de la brièveté de ses troubles (moins de 24 heures). D'autre part, les descriptions de CR chez les patients amnésiques dont l'étiologie n'est liée ni à la MA, ni à un ictus amnésique, sont exceptionnellement rares.

En somme, bien que l'intérêt scientifique pour l'exploration des CR dans l'AA semble restreint, notre travail vise à démontrer que ces comportements, connus pour contribuer fortement au fardeau des aidants des patients qui en présentent, constituent une symptomatologie caractéristique de ce syndrome et qu'il est nécessaire de mieux les étudier pour pouvoir les prendre en charge.

I.2. Objectifs

L'objectif général de ce travail de thèse est d'explorer la symptomatologie des CR dans l'AA.

Les objectifs spécifiques de cette thèse sont de :

- Déterminer la nature et la fréquence des CR dans l'AA.
- Déterminer le type de déficits mnésiques sous-jacents associés aux CR.
- D'évaluer l'existence d'un lien éventuel entre anosognosie et production de CR.

I.3. Hypothèses

Hypothèse n°1 : Dans l'AA, nous pensons que les CR sont des comportements volontaires (i.e. dirigés consciemment vers un but) produits de façon répétée par incapacité du patient à mettre à jour ses objectifs et à mémoriser les événements « online » (i.e. en train de se produire). Nous pensons que la manifestation prépondérante de cette symptomatologie se caractériserait par un discours répétitif. A l'inverse, nous ne nous attendons pas à rencontrer de CR de type fronto-striataux dans l'AA (i.e., stéréotypies motrices, stéréotypies verbales, écholalie, vocalisations répétées).

Hypothèse n° 2 : Dans l'AA, nous pensons que le type d'atteinte mnésique responsable des CR serait caractérisé par un trouble du stockage en mémoire épisodique verbale et un dysfonctionnement des processus de familiarité. Nous faisons l'hypothèse que les patients présentant une AA sans symptomatologie de CR présentent probablement un profil de troubles différent, caractérisé par une atteinte des processus de stockage (commune aux patients qui présentent des CR) sans atteinte ou avec une atteinte du processus de familiarité moins importante que dans le cas des patients présentant des CR.

Hypothèse n° 3 : Dans l'AA, nous pensons que la production de CR est corrélée à l'anosognosie (la méconnaissance de la personne malade de ses propres troubles). En effet, nous postulons que les patients n'ont pas conscience du caractère répétitif de leur comportement au moment où ils le produisent par amnésie des antécédents de la situation.

I.4. Plan de thèse

Dans la partie 1, nous présentons l'amnésie antérograde, les étiologies provoquant ce syndrome et ses corrélats neuroanatomiques. Dans la partie 2, nous traiterons des comportements répétitifs et des populations dans lesquels ils sont observés. Dans le chapitre 3, nous exposerons les résultats issus de travaux réalisés au cours de la thèse, à savoir une revue systématique de la littérature avec méta-analyse réalisée dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, une étude de cas d'un patient présentant une amnésie hippocampique d'étiologie non-neurodégénérative et les résultats préliminaires d'une étude toujours en cours d'inclusion de patients présentant une amnésie hippocampique d'étiologie neurodégénérative. Dans le chapitre 4, nous présentons une discussion générale des principaux résultats. Nous clôturons ce document par une synthèse générale et une ébauche des perspectives.

PARTIE I. L'amnésie antérograde

Partie I. L'amnésie antérograde

I.1. La mémoire

I.1.1. Généralités

L'environnement dans lequel évolue l'Homme est caractérisé par des variations imprévisibles qui exigent une grande adaptabilité pour assurer la survie et la continuité de son patrimoine génétique. En 1976, Richard Dawkins a identifié trois facteurs clés contribuant à la remarquable capacité d'adaptation de notre espèce : l'influence génétique, l'influence culturelle et l'expérience individuelle propre. La génétique dote l'individu de schémas comportementaux et motivationnels permettant d'assurer la survie primaire (les comportements de recherche de nourriture, de reproduction, les comportements d'évitement du danger, les réflexes...). Le second facteur est lié à l'influence culturelle, s'exerçant au travers de l'apprentissage du langage, des normes et des valeurs. En ce sens, la culture confère à l'individu des mécanismes de pensées partagés par une communauté donnée d'une région particulière du monde et permettrait de réduire le niveau d'incertitude intrinsèque aux changements de l'environnement. Enfin, le dernier facteur adaptatif réside dans l'expérience individuelle propre, qui permet à l'individu de s'adapter en tirant des enseignements de ses propres expériences, afin de réagir de manière plus optimale aux changements locaux de l'environnement. Pour qu'un animal puisse retrouver où il a stocké de la nourriture, pour acquérir des compétences, pour pouvoir coopérer et évoluer dans un groupe social, un système est requis pour stocker et plus tard, rappeler les informations qui lui permettront de produire un comportement adapté à une situation non-prévue génétiquement. Ces fonctions sont attribuées à la mémoire (Tulving, 2002).

Contrairement à l'idée commune selon laquelle la mémoire serait une entité monolithique sous-tendue par un réseau neuroanatomique bien défini, la recherche scientifique a démontré depuis la publication pionnière d'Hermann Ebbinghaus en 1885 une réalité beaucoup plus complexe et nuancée. En effet, la mémoire ne serait pas un système unitaire et unifié, mais

plutôt un ensemble hétérogène de systèmes et de sous-systèmes, chacun associé à des corrélats neuronaux pour la plupart spécifiques et distincts (Manning et al., 2011). Cette multiplicité des mécanismes mnésiques souligne non seulement la diversité fonctionnelle de la mémoire — allant de la reconnaissance de formes simples à la reconstruction de souvenirs autobiographiques — mais également la répartition distribuée et spécialisée des fonctions cérébrales. Les différents processus mnésiques incluent, mais ne se limitent pas à, la sensibilisation, l'habituation, les conditionnements classique et opérant, le mimétisme, l'apprentissage par essai et erreur, l'amorçage, la mémoire de travail, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique. Chacun de ces processus mnésiques remplit des fonctions spécifiques, allant de l'association d'un stimulus à une émotion, à la mémorisation de routes ou à l'assimilation et au rappel d'événements personnellement vécus. De plus, certains processus mnésiques interagissent étroitement avec d'autres fonctions cognitives, comme l'attention et la perception, formant ainsi un réseau complexe d'interactions aux frontières parfois floues (Manning et al., 2011). Ainsi, au lieu de parler de "la mémoire" en termes singuliers, il est plus précis de concevoir cette fonction comme une constellation de capacités cognitives mnémoniques dont la frontière avec d'autres fonctions cognitives n'est pas toujours nette, soutenue par des réseaux neuronaux diversifiés qui opèrent en synergie pour permettre à l'individu de s'adapter avec succès à un environnement en constante évolution.

I.1.2. Organisation des systèmes de mémoire chez l'Homme

L'organisation des systèmes de mémoire peut être représentée de différentes façons, selon la perspective adoptée. En découle une terminologie qui peut différer selon que l'on s'intéresse au processus (mémoire déclarative/non déclarative ou explicite/implicite), à l'aspect temporel des informations en mémoire (mémoire à court terme/à long terme, mémoire antérograde/rétrograde ou encore mémoire prospective/rétrospective), ou au contenu (mémoire autobiographique/épisodique/sémantique) (Manning, 2011). La plupart de ces différentes appellations renvoie à une dimension spécifique de la mémoire, ces dimensions

pouvant se recouper et/ou être organisées hiérarchiquement entre elles (cf. Figure 1 pour un exemple de taxonomie).

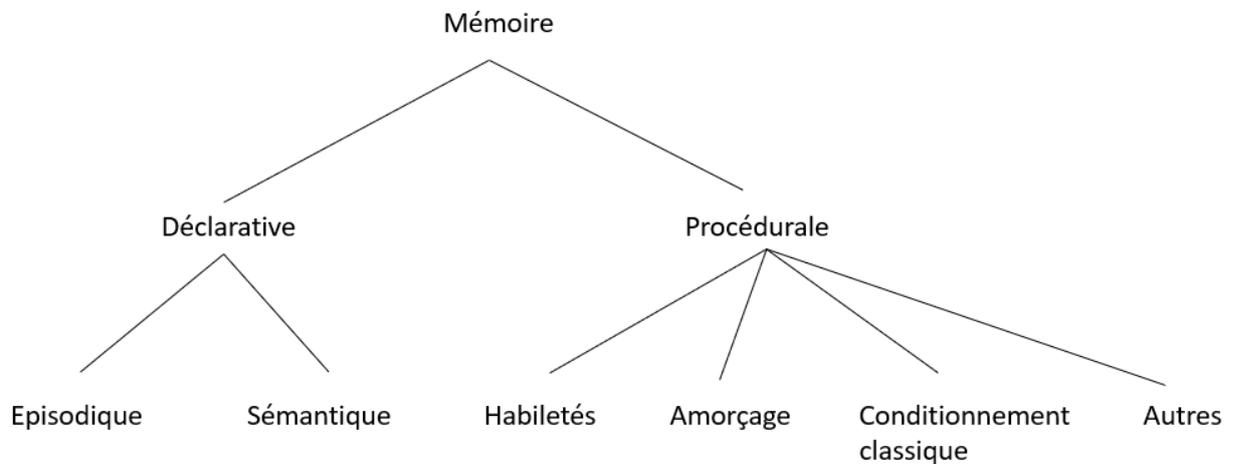


Figure 1. Taxonomie de la mémoire (adapté de Squire, 1986)

Certains qualificatifs renvoient cependant à un même processus, la différence de terminologie reflétant l'existence de modèles théoriques concurrents. Ainsi, une information mnésique, que l'on appelle également trace mnésique peut être qualifiée différemment selon la dimension ou le paramètre considéré. Prenons un exemple : le souvenir d'un repas de famille correspond à une trace - ou un ensemble de traces – mnésique(s), que l'on peut qualifier de souvenir autobiographique, épisodique, explicite/déclaratif, à long terme. Par ailleurs, l'ensemble des traces mnésiques responsables de l'apprentissage du vélo formé durant l'enfance est qualifié de procédural, implicite/non-déclaratif, à long terme. Ces deux exemples reflètent deux types d'informations mnésiques dont la nature, les mécanismes d'acquisition et de restitution de l'information et les corrélats neuronaux sont tout à fait distincts. De façon générale, chaque système de mémoire comporte des mécanismes et des sous-basements neuronaux qui leur sont propres (Gabrieli, 1998). A l'inverse, certaines activités mnésiques distinctes sont connues pour déclencher des patterns d'activité cérébrale très semblables (cf. 1.1.2.2. *Corrélats neuronaux*). Ainsi, dans le cas de lésions cérébrales acquises, chacun de ces

mécanismes peut faire l'objet d'un dysfonctionnement et le patient pourra présenter un trouble de la mémoire spécifique qui sera fonction de la localisation de la lésion cérébrale. Dans cette thèse, nous nous intéresserons plus spécifiquement à l'AA, qui est un type d'amnésie affectant la mémoire déclarative et notamment la mémoire épisodique.

I.1.3. La mémoire déclarative

I.1.3.1. Définitions

La mémoire déclarative est un système de mémoire à long terme qui traite les informations explicites, c'est-à-dire les informations accessibles à la conscience (Squire, 1986, 1992 ; Tulving, 1987). Ce système comprend la mémoire épisodique et la mémoire sémantique qui sont distinguées pour la première fois par Endel Tulving en 1972.

I.1.3.1.1. La mémoire épisodique

La mémoire épisodique, souvent décrite en miroir de la mémoire sémantique, se rapporte à l'aptitude à former et se rappeler ultérieurement des souvenirs d'événements uniques, personnellement vécus, contextualisés dans l'espace et le temps (Tulving, 1972). Sur le plan évolutif, la mémoire épisodique serait apparue tardivement en comparaison des autres systèmes mnésiques, permettant aux espèces qui en sont dotées une adaptation remarquable aux changements rapides et récurrents de l'environnement (Tulving, 2002). Par ailleurs, sur le plan ontogénétique, la mémoire épisodique est le système mnésique dont le délai de maturation est le plus long. Ainsi, de la naissance à l'âge de 3 ans et demi environ, l'individu présente une amnésie infantile, qui serait causée soit par un déficit de la mémoire épisodique lié à l'immaturation du système hippocampique (Dumas et Rudy, 2009), soit par une accélération du processus de neurogenèse hippocampique à cette période du développement, qui interférerait avec la consolidation mnésique (Akers et al., 2014), soit par l'inaccessibilité des souvenirs dans le contexte de la théorie du *Self-Memory System* de Conway et Pleydell-Pearce (2000) (cf. I.1.3.1.1.3. *Accessibilité et maintien des souvenirs épisodiques en mémoire à long terme*). Ces caractéristiques particulières illustrent la complexité de cette mémoire, qui

s'associe logiquement à une grande vulnérabilité. La majorité des troubles mnésiques observés dans la clinique sont des troubles de la mémoire épisodique qui se manifestent par des oublis pathologiques (Manning, 2011) (cf. 1.4. *Etiologies de l'amnésie antérograde*).

I.1.3.1.1.1. Contenu d'un souvenir épisodique

Les souvenirs épisodiques impliquent une dimension temporelle spécifique ("quand"), une dimension spatiale ("où"), et une composante autobiographique ("quoi") (Clayton et Dickinson 1998, Nyberg et al., 1996). Ils comprennent une variété d'informations de nature sensitive, perceptuelles, conceptuelles et affectives qui peuvent toutes être réintégrées pour former une représentation cohérente d'un événement passé (Conway, 2009).

I.1.3.1.1.2. Processus de formation d'un souvenir épisodique

La création d'un souvenir passe par 3 étapes essentielles de traitement de l'information, appelées phases d'encodage, de stockage et de récupération (Eustache et al., 1998 ; Giffard et al., 2001). Durant la phase d'encodage, les informations externes à l'individu (données sensorielles) et internes (pensées, émotions) font l'objet d'un traitement en mémoire qui aboutit à la formation d'une trace mnésique. Le processus de stockage, encore appelé processus de consolidation, permet de maintenir à plus ou moins long terme cette trace en mémoire épisodique. Enfin, l'accès au contenu de cette trace est permis par un processus ou phase de récupération, qui consiste en une action volontaire de recherche en mémoire permettant l'évocation, qui est l'expérience consciente du souvenir (Tulving, 1976).

I.1.3.1.1.3. Accessibilité et maintien des souvenirs épisodiques en mémoire à long terme

L'accès aux souvenirs épisodiques que nous formons au cours de notre vie est soumis à certains facteurs (Conway, 2005). Prenons l'exemple d'un événement quotidien, comme le verrouillage de la porte d'entrée le matin au moment de partir vers le lieu de travail. Il est fréquent de se demander une fois éloigné du domicile si la porte de chez soi a bien été verrouillée à clé, craignant qu'elle ne soit restée ouverte par manque d'attention. Notre

mémoire épisodique permet de récupérer cet évènement récent et évite à l'individu dans la plupart des cas d'aller vérifier physiquement si le comportement a été effectué ou non. C'est ce que Conway et al. (2004) appellent la *correspondance*, qui est le fait que la mémoire épisodique garde une trace précise du traitement des objectifs, fidèle au regard de l'expérience telle qu'elle a été vécue, dans le but d'optimiser le fonctionnement de l'individu. Pourtant, tout système orienté vers le suivi de la réalisation des objectifs se heurte à un enjeu majeur : la problématique du stockage des souvenirs des évènements génériques et le risque d'erreurs associé (Conway et al., 2005). En effet, un système de mémorisation efficace ne pourrait pas archiver les innombrables souvenirs de scènes quotidiennes comme le verrouillage de porte, le stationnement de voiture et toutes les autres tâches routinières que nous effectuons chaque jour et qui nécessitent pourtant d'être mémorisées. De plus, un stockage exhaustif de ces évènements en mémoire aurait pour inconvénient majeur d'augmenter le risque d'interférences et donc d'erreurs (« est-ce que le souvenir de cette scène où je me revois verrouiller ma porte date bien d'aujourd'hui, ou est-ce le souvenir de la veille, de l'avant-veille voire même celui de l'an dernier ? ») Pour pallier à cette problématique du stockage et pour limiter le facteur confusiogène inhérent à la répétitivité des évènements génériques, il semble que ces souvenirs soient rapidement inhibés (Bjork, 1989), empêchant rapidement l'individu d'y avoir accès et limitant ainsi le risque d'interférences entre les souvenirs. Ainsi, le phénomène d'oubli serait normal et nécessaire (Conway, 2005). Tous les souvenirs récents seraient finalement destinés à être oubliés, à moins d'être intégrés en mémoire autobiographique. Tulving utilise la métaphore du "voyage mental dans le temps" pour expliquer le concept de mémoire autobiographique qui pour lui est une spécificité propre à l'humain, permise par sa mémoire épisodique, qui lui permet de pouvoir « se transporter à volonté dans son passé personnel, ainsi que dans le futur » (Tulving, 1993). Cette capacité doterait l'individu d'un sentiment de continuité dans son autobiographie et lui permettrait de se projeter de manière à anticiper et organiser son futur proche (Renoult et al., 2019 ; Suddendorf et Corballis, 2008). Intéressons-nous à la façon et sur quels critères nos souvenirs épisodiques récents sont intégrés en mémoire autobiographique. Il semble que ce soit le rapport entretenu

entre l'évènement et l'individu qui soit en jeu dans l'intégration du souvenir ou non dans la mémoire autobiographique. Ainsi, le souvenir d'un évènement banal ou générique serait donc activement oublié tandis que les souvenirs marquants sur le plan affectif et/ou définitoires pour l'individu (i.e. qui ont un impact fort sur l'identité et ont une influence sur les choix de vie) auraient une probabilité importante d'être intégrés en mémoire autobiographique (Conway et al., 1994 ; Conway, 1996, 2009). C'est le cas du souvenir de certains évènements publics (Conway et al., 1994) comme les attentats du Bataclan de 2015 à l'origine de souvenirs flashes chez la quasi-totalité des répondants interrogés en France en 2016 (Hoibian et al., 2018), et des évènements qui sont définitoires, signifiants pour l'individu (l'obtention de diplômes, du permis de conduire, le souvenir d'une union civile) (Conway, 1996). Le processus de mémorisation initial d'un tel évènement est le même que celui d'un évènement générique, la différence de traitement de l'évènement résidant dans la qualité de l'encodage initial, facilité par l'importance de l'évènement en termes de signifiante et/ou d'affect pour le sujet (Conway et al., 1994). Contrairement aux souvenirs d'évènements plus récents, leur fidélité au regard de l'expérience originelle éprouvée par le sujet – la correspondance – n'est pas nécessairement bonne. Le traitement de ces souvenirs à très long terme suit un principe que Conway a baptisé la *cohérence*, opposé au principe de correspondance. Selon ce principe, les évènements sont stockés de manière à être en consonance avec le *Self* de l'individu, c'est-à-dire, que ces souvenirs sont en accord avec l'ensemble des représentations, croyances, idées que l'individu se fait de lui-même. Ici, l'adéquation avec la réalité n'est pas requise, de sorte que certains souvenirs peuvent être altérés, distordus voire même fabriqués de toutes pièces, du moment qu'ils participent à forger une autobiographie en adéquation avec le *Self* (Conway et al., 2004). De ce point de vue, la reviviscence d'un souvenir serait une reconstruction multisensorielle d'une scène, dont certaines données peuvent être ajoutées ou supprimées lors de chacune ces reconstructions en fonction du contexte actuel et des motivations du *Self* (Conway, 2009). Ceci implique que les souvenirs ne sont pas à proprement parler des enregistrements figés d'expériences vécues, mais doivent être vus plutôt comme des modélisations plus ou moins éloignées de la réalité de ce vécu (Conway, 2009). La

conception de Tulving a également évolué en ce sens, indiquant en 1983 au sujet des souvenirs épisodiques « bien qu'une bonne partie des souvenirs soient plus ou moins véridiques, une bonne partie d'entre eux ne le sont pas » (Tulving, 1983, page 187, dans Renoult et Ruggs, 2020). Pour résumer, les souvenirs récents seraient des souvenirs épisodiques dont la plupart servirait à l'atteinte d'objectifs à court terme et dont l'adéquation avec la réalité est bien respectée. La mémoire à très long terme/autobiographique, en revanche, stockerait des connaissances et des souvenirs épisodiques associés à l'accomplissement d'objectifs à long terme dont la fidélité au regard de l'expérience telle qu'elle a été vécue serait beaucoup plus variable, mais en cohérence avec les représentations et les objectifs du Self. Pour conclure, La mémoire épisodique serait un système cognitif motivé, dirigé par des objectifs, qui pourrait ainsi moduler le traitement de l'information pour répondre de façon optimale aux besoins de l'individu (Badre et al., 2009 ; Badre et Wagner, 2007).

I.1.3.1.2. La mémoire sémantique

La mémoire sémantique se rapporte au stockage de connaissances générales et d'informations factuelles sur le monde et sur soi-même. Elle comprend des données telles que le sens des mots, les idées générales et abstraites, les règles grammaticales, ou encore des informations culturelles ou académiques. Elle permet à l'individu de se représenter mentalement des objets, des situations, des évènements, des personnes et de manipuler ces informations en l'absence du stimulus original (Tulving, 1987). À la différence de la mémoire épisodique, la mémoire sémantique n'est pas liée au contexte personnel d'acquisition spatial et temporel (Renoult et al., 2019). Par exemple, nous n'avons ni la possibilité ni le besoin de nous souvenir du moment exact où nous avons appris ce qu'est un couteau pour pouvoir identifier cet ustensile de cuisine et décrire ses caractéristiques. À l'inverse de la mémoire épisodique dont le contenu est très personnel, propre à l'individu, la plupart des informations contenues dans la mémoire sémantique sont largement partagées par les individus d'une même culture (Tulving, 1987). Au contraire de la mémoire épisodique dont nous avons évoqué le caractère faillible, les représentations en mémoire sémantique seraient beaucoup plus

stables, moins promptes aux distorsions et à la perte d'informations (Tulving, 1972). Si un nombre important d'informations concerne les informations sur l'environnement de l'individu, il est important de noter qu'une partie de ce contenu sémantique est propre à l'individu et porte le nom de *sémantique personnelle*. La sémantique personnelle constitue un ensemble de faits autobiographiques (les connaissances portant sur les noms, les lieux de naissance, les dates, les faits biographiques concernant l'individu et son entourage) (Renoult et al., 2012). Bien que personnelles, ces informations ne peuvent pas donner lieu à une remémoration de la scène d'acquisition à l'instar de la mémoire épisodique (Renoult et al., 2012). Par exemple, si la date de naissance est une donnée facilement accessible, la plupart d'entre nous n'est pas en mesure de rappeler où et quand ni dans quelles circonstances elle a été apprise.

Bien que distinctes, les mémoires épisodique et sémantique semblent entretenir des rapports ténus. Lors du processus de consolidation, les souvenirs épisodiques sont connus pour se sémantiser avec le temps (Janssen et al., 2008). Des recherches ont démontré l'interaction importante de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique dans les processus de mentalisation, tel que le voyage mental dans le temps. Une étude menée dans le but de déterminer leur contribution relative dans la mentalisation d'évènements futurs a montré que la construction de scénarios futurs s'appuyait sur la mémoire sémantique, cette dernière fournissant un cadre permettant l'incorporation de détails épisodiques (Irish et al., 2012).

I.1.3.2. Corrélats neuronaux de la mémoire déclarative

Du point de vue des corrélats neuronaux, le *core recollection network*, responsable du rappel des souvenirs épisodiques (cf. Figure 2) est composé de plusieurs régions cérébrales, à savoir l'hippocampe du lobe temporal médian, le cortex parahippocampique, le cortex préfrontal médial, le cortex rétrosplénial/cingulaire, le gyrus temporal moyen gauche et le gyrus angulaire gauche (pour une revue, se référer à Renoult et al., 2019). Le rôle de l'hippocampe est d'encoder les patterns d'activité corticale générés lors d'un événement et de les lier pour former une trace mnésique. Lors du rappel, le cortex préfrontal sous-tendrait les processus stratégiques de recherche de l'information en mémoire (Buckner et Wheeler, 2001 ; Wheeler

et al., 1995), tandis que l'hippocampe rétablirait les patterns d'activité corticales qui sont superposables à ceux générés lors de l'événement, permettant d'accéder au contenu du souvenir (Renoult et al., 2019).

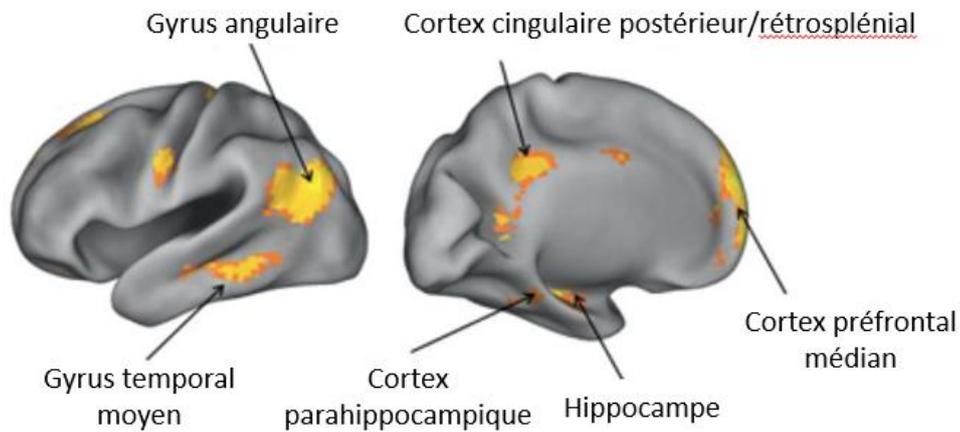


Figure 2. Le réseau cérébral central de rappel en mémoire épisodique (adapté de Renoult et al., 2019)

De la même manière, l'activité neuronale associée à l'évocation d'une représentation sémantique se superposerait à l'activité neuronale provoquée par la perception et l'interaction avec l'objet réel (Renoult et al., 2019). Ce réseau sous-tendant la mémoire sémantique (cf. Figure 3) serait constitué des pôles temporaux antérieurs, des régions parahippocampiques, temporales moyennes, pariétales ventrales et des régions frontales médianes et des régions postérieures (Renoult et al., 2019).

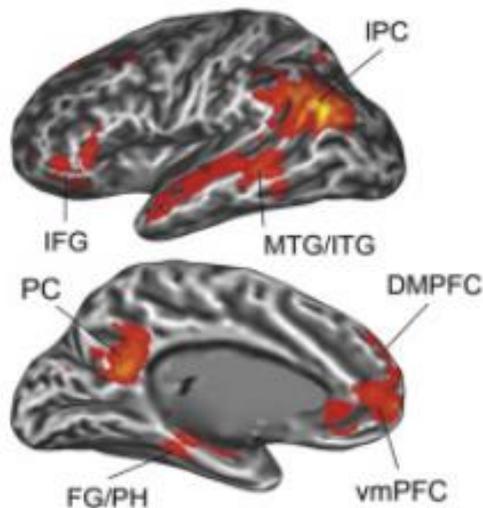


Figure 3 Le réseau sémantique général. Abréviations : DMPFC, cortex préfrontal dorsomédial ; FG/PH, gyrus fusiforme/cortex parahippocampique ; IFG, gyrus frontal inférieur ; IPC, cortex pariétal inférieur ; PC, cortex cingulaire postérieur/precuneus ; vmPFC, cortex préfrontal ventromédial (Renoult et al., 2019).

Les réseaux épisodiques et sémantiques partagent essentiellement les mêmes régions cérébrales à l'exception des hippocampes dont l'activation n'est observée que dans le premier, et les pôles temporaux dont l'activation n'est observée que dans le second. (Renoult et al., 2019).

I.1.3.3. Evaluation neuropsychologique de la mémoire déclarative

I.1.3.3.1. Evaluation de la mémoire épisodique

En neuropsychologie, l'évaluation de la mémoire épisodique est une tâche complexe qui peut être abordée de différentes manières. Historiquement, les tests de mémoire épisodique sont réalisés au moyen de tests « papier – crayon » avec pour limite leur caractère peu écologique. Avec l'avènement des outils technologiques, des paradigmes d'évaluation au moyen de la réalité virtuelle ont vu le jour pour pallier ce déficit écologique (Piolino, 2023), bien que le coût de ces outils constitue un frein à leur utilisation généralisée. Même si les tests habituellement utilisés sont moins écologiques, ils présentent généralement une corrélation clinique

satisfaisante (Delbeuck et al., 2009). L'évaluation peut s'effectuer selon divers paramètres définis au préalable par l'examineur. Ainsi, peuvent varier :

- la modalité du matériel à apprendre (mots ou images),
- le type de processus de rappel impliqué,
 - l'encodage : dans les tests évaluant ce paramètre, la phase permettant d'évaluer l'encodage correspond à la phase de présentation des items à apprendre. La profondeur de traitement du matériel à apprendre est fixée par le test et peut varier d'un test à un autre (encodage superficiel ou profond) et l'encodage peut être réalisé de manière incidente (le participant n'est pas informé que ces stimuli feront l'objet d'un rappel ultérieur) ou explicite (le participant est informé de ce rappel ultérieur).
 - la récupération : dans les tests évaluant ce paramètre, la phase permettant d'évaluer la récupération correspond à la phase de récupération libre ou spontanée des items appris, sans indice de récupération (par exemple : « pouvez-vous me rappeler tous les mots de la liste ? »).
 - le stockage : dans les tests évaluant ce paramètre, la phase permettant d'évaluer le stockage correspond à la phase de rappel avec indice des items appris (par exemple l'indice de la catégorie : « pouvez-vous me rappeler tous les outils qu'il y avait dans cette liste ? »).
 - la familiarité : La familiarité est un concept particulier qui renvoie à un sentiment d'expérience antérieure dépourvu de détails contextuels (propres à la mémoire épisodique), formé sur la base de plusieurs sources d'informations permettant d'étayer un jugement de reconnaissance (l'item a déjà été rencontré ou non) (Renoult et al., 2019 ; Topolinski et al., 2012). D'un point de vue de la neuroimagerie fonctionnelle Renoult et al. (2019) ont proposé que la familiarité soit liée à une réactivation imperceptible du *core recollection network* (cf.

I.1.3.2. Corrélats neuronaux de la mémoire déclarative), insuffisante pour déclencher le rappel contextualisé de l'information cible. Par ailleurs, il a été proposé que l'activation du cortex périrhinal sous-tende le processus de familiarité tandis que les hippocampes ne seraient pas impliqués (Eichenbaum et al., 2007, Brown et Aggleton, 2001). Une des méthodes les plus prisées pour différencier les jugements de reconnaissance est le paradigme Remember/Know (Tulving et al., 1985). La familiarité peut être évaluée au moyen de tâches de reconnaissance d'items cibles parmi des distracteurs.

- Le statut des informations cibles, qui peuvent être des informations à apprendre durant l'examen (mémoire épisodique antérograde) ou des informations déjà acquises au moment de l'évaluation (mémoire épisodique rétrograde), comme certains épisodes de vie récents, évalués au moyen de questionnaires autobiographiques.

Parmi les outils spécifiquement conçus pour évaluer la mémoire épisodique, l'épreuve de Grober et Buschke (1987) adaptée en version française par Van Der Linden et al. (Rappel Libre Rappel Indiqué ; RL/RI-16 ; Van Der Linden et al., 2004) permet d'évaluer l'efficacité des processus d'encodage, de stockage et de récupération d'une liste de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes. Ce test propose une phase de contrôle de l'encodage caractérisée par un rappel indicé immédiat, suivie par trois essais successifs de rappels libre et indicé, d'une phase de reconnaissance permettant d'évaluer la familiarité, et enfin d'une tâche de rappel libre et indicé différée réalisée après 20 minutes de tâches interférentes. Cette épreuve permet de détecter une MA avec une sensibilité de 79 % à 84 % et une spécificité de 76 % à 87 % selon les indices considérés (Delbeuck et al., 2009).

D'autres épreuves comme le rappel de la figure de Rey (Rey, 1959), le California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987) et le RI-48 (Van Der Linden et al., 2004) sont d'autres outils largement utilisés en neuropsychologie pour évaluer cette mémoire.

I.1.3.3.2. Evaluation de la mémoire sémantique

En ce qui concerne la mémoire sémantique, l'évaluation est également largement basée sur des épreuves « papier-crayon » qui examinent généralement la capacité à reconnaître ou à nommer des objets, des concepts ou des faits généraux. Le choix du test peut varier en fonction de plusieurs critères, tels que le type de connaissances évaluées (concepts concrets/abstraites, faits historiques, vocabulaire, informations biographiques), le format du test (questionnaire à choix multiple, définitions de mots, dessins sur commande, tâches de complétion de phrases), ou encore la modalité d'expression (orale, écrite, ou visuelle). A la différence de l'évaluation de la mémoire épisodique qui s'évalue principalement de façon antérograde, l'évaluation de la mémoire sémantique porte sur des connaissances déjà acquises au moment de l'examen.

Parmi les outils spécifiquement conçus pour évaluer la mémoire sémantique, le Pyramid Palm Tree test (Howard et Patterson, 1992) permet d'évaluer la capacité du participant à utiliser les relations sémantiques entre différents concepts. Pour chaque item, une image cible est présentée au participant (ex : pyramides), accompagnée de deux autres images dont une est liée sémantiquement à l'image cible (ex : palmier), l'autre servant de distracteur (ex : sapin). Le participant doit ensuite choisir l'image qui est liée sémantiquement à l'image cible.

D'autres épreuves comme le Boston Naming Test (Kaplan et al., 1976), le sous-test Vocabulaire de la Wechsler Adult Intelligence Scale 4^{ème} édition (WAIS-IV : Wechsler, 2008) et certains sous-tests de la Batterie d'Evaluation des Connaissances Sémantiques du GRECO (BECS-GRECO ; Merck et al., 2011) sont d'autres outils utilisés en neuropsychologie pour évaluer la mémoire sémantique.

I.2. Généralités sur l'amnésie antérograde

Les critères diagnostiques du trouble amnésique proposés par le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4^{ème} ed. ; DSM-4-TR) (American Psychiatric Association, 2000), décrivent l'AA comme étant un trouble de la mémoire caractérisé par une incapacité à

apprendre de nouvelles informations ou à se souvenir d'informations ou d'événements passés précédemment appris (critère A), qui interfère considérablement avec le fonctionnement social ou professionnel ou représente une baisse significative par rapport à un niveau de fonctionnement antérieur (critère B) et qui ne survient pas exclusivement au cours d'un delirium ou d'une démence (critère C). Une distinction est faite entre le trouble amnésique dû à une affection médicale générale, le trouble amnésique persistant induit par une substance et le trouble amnésique non spécifié. Ces troubles ont en commun une altération de la mémoire, mais ils se différencient par leur étiologie. Le premier cas peut être causé par diverses affections, telles qu'une lésion cérébrale, un traumatisme, une carence vitaminique, une anoxie, etc. Le trouble induit par une substance correspond à l'intoxication par un produit chimique dans le cas de la consommation de drogues, de médicaments ou une intoxication environnementale. Enfin, le trouble amnésique non spécifié à une étiologie indéterminée. Dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5^{ème} ed. ; DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), le trouble amnésique, tout comme le concept de démence, ont été inclus dans la catégorie du trouble neurocognitif majeur et n'est donc plus considéré comme une entité distincte.

Plus spécifiquement, l'amnésie antérograde (AA) est une affection neurologique qui se définit comme l'incapacité à acquérir consciemment de nouvelles informations pour les stocker à long terme (Markowitsch et Staniloiu, 2014). Ce syndrome est souvent opposé à l'amnésie rétrograde, qui est l'incapacité de récupérer les souvenirs appartenant à la période précédant la lésion cérébrale (cf. Figure 4). En termes de profil de trouble mnésique, il a longtemps été difficile de savoir si l'AA résultait plutôt d'un trouble du stockage ou de la récupération (Squire, 2006). Les progrès réalisés dans le champ des neurosciences animales ont permis de confirmer au moyen de preuves directes les données des études comportementales réalisées chez l'humain qui attribuèrent l'AA à un trouble du stockage (Squire, 2006). Le déficit peut épargner les processus de familiarité (Aggleton et Saunders, 1997; Hodges et Carpenter,

I.3. Corrélats neuronaux de l'amnésie antérograde

Les processus de rappel sont sous-tendus par des structures cérébrales appartenant au lobe temporal médian (LTM) appelées système hippocampique étendu (SHU). Ce système, qui comprend l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires et les noyaux thalamiques antérieurs, s'avère critique pour le fonctionnement des processus conduisant à un rappel efficace en mémoire épisodique : une lésion affectant au moins un composant du SHU serait responsable d'une AA (Aggleton et Saunders, 1997). A l'inverse, il a également été suggéré que l'atteinte de plusieurs composants du SHU était probablement nécessaire pour induire une AA sévère et complète tandis que l'atteinte d'un seul composant du SHU conduirait également à une AA, avec toutefois la possibilité qu'une activité résiduelle de la mémoire épisodique subsiste (Jonin et al., 2018).

I.4. Etiologies de l'amnésie antérograde

L'AA est rencontrée de façon aiguë ou chronique en fonction des conditions neurologiques qui la provoquent. Ainsi, l'AA est transitoire dans l'ictus amnésique (Nehring et al., 2021), dans l'amnésie épileptique transitoire (Fouchard et al., 2016 ; Manes et al., 2005; Zeman et al., 1998, 2013) où elle serait même souvent incomplète dans cette dernière (Zeman et al., 2013). L'AA est parfois observée après la consommation de certains médicaments comme certaines benzodiazépines (Park et Shin, 2016; Tsai, et al., 2007) ou la kétamine (Aljadeed et al., 2020; Pfenninger et al., 2002). En revanche, elle est retrouvée de façon chronique dans certains cas de lobectomie temporale (Loring et al., 1994; Oxbury et al., 1997 ; Salat et al., 2006), après un geste neurochirurgical suivi de complications en particulier après une chirurgie neuro-endoscopique (Bonanni et al., 2004 ; Bouras et Sgouros, 2011 ; Poreh et al., 2006), dans l'amnésie développementale, une AA attribuée à une atteinte hippocampique ayant lieu avant la puberté et qui est souvent observée en période périnatale (Vargha-Khadem et al., 1997, 2003 ; Gadian et al., 2000 ; Jonin et al., 2018), dans le syndrome de Korsakoff (Nahum et al., 2015 ; Shimamura et Squire, 1986), le traumatisme crânien (Baddeley et al., 2015), dans la rupture de l'artère communicante antérieure (Alexander et Freedman, 1984) et la MA (Dubois

et al., 2010). Dans ces quatre dernières conditions, l'AA est souvent associée à d'autres troubles cognitifs, notamment des troubles des fonctions exécutives. Les patients présentant une AA isolée et chronique sont rares, et certains d'entre eux sont d'ailleurs célèbres dans la littérature du fait de la rareté de leurs troubles et leur contribution essentielle à la compréhension de l'organisation de la mémoire à long terme, comme le patient H.M. de Scoville et Milner (1957), le patient K.C. de Tulving et Moscovitch (Tulving et al., 1988), le patient Jon de Vargha-Khadem (Vargha-Khadem et al., 1997).

I.5. Focus sur la maladie d'Alzheimer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, environ 47 millions de personnes dans le monde présentaient une pathologie neurodégénérative en 2015, ce qui représente environ 5 % de la population âgée mondiale. Selon les prévisions, ce nombre passera à 75 millions d'ici à 2030 et atteindra 132 millions d'ici à 2050. Les évaluations actuelles suggèrent que près de 9,9 millions de personnes sont diagnostiquées chaque année dans le monde. La MA est la forme la plus commune, représentant 60 à 70 % des cas diagnostiqués (World Health Organization, 2017).

La MA est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par une dégradation progressive des fonctions cognitives débutant généralement par la mémoire épisodique. D'un point de vue neuropathologique, deux mécanismes ont été mis en cause : la voie de l'amyloïdose et la voie de la tauopathie, qui sont respectivement responsables de l'accumulation des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires (Buerger et al., 2006 ; Dubois et al., 2010). Ces anomalies provoquent la mort des cellules nerveuses par accumulation de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau, entraînant l'atrophie progressive de ce dernier (Shoghi-Jadid et al., 2002).

I.5.1. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

La détection et le diagnostic précoces de la MA sont cruciaux pour plusieurs raisons. Premièrement, il permettrait à la personne et à son entourage de mieux appréhender

l'apparition de symptômes et des éventuelles modifications comportementales qui peuvent générer de l'incompréhension voire des tensions importantes dans la cellule familiale. Deuxièmement, une détection précoce pourrait permettre au patient et à ses proches de planifier l'avenir et de prendre les décisions importantes concernant les options de prise en charge, les mesures de protection juridique et l'adaptation du logement. Enfin, il pourrait offrir la possibilité d'une intervention et d'un traitement précoces, notamment par le biais de l'accès aux nouveaux traitements et aux essais cliniques médicamenteux, bien que pour l'heure il n'existe pas de traitement curatif (Doraiswamy et al., 1998 ; Haute Autorité de Santé, 2018 ; Weimer et Sager, 2009).

Jusqu'en 2007, le diagnostic de la MA était principalement clinique et permettait d'obtenir un diagnostic probabiliste de MA (« Probable AD ») à partir des critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984). Depuis plusieurs années, il est maintenant possible d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la MA *in vivo*, ce qui a conduit à une évolution majeure dans la conceptualisation et le diagnostic de la maladie. Le Groupe de travail international pour de nouveaux critères de recherche pour le diagnostic de la MA a proposé en 2007 un nouveau cadre diagnostique, qui visait à aller au-delà des critères du NINCDS–ADRDA (Dubois et al., 2007). Ces nouveaux critères permettaient de poser le diagnostic de la MA lorsqu'il existait à la fois des manifestations cliniques du phénotype de la maladie et des preuves biologiques *in vivo* de la pathologie d'Alzheimer (Dubois et al., 2010). Ces marqueurs physiopathologiques peuvent être identifiés par l'examen de la ponction lombaire et se caractérisent par des concentrations réduites de β -amyloïde, des concentrations augmentées de la protéine tau total et du phospho-tau dans le liquide céphalo-rachidien et par l'examen de la tomographie par émissions de positons (TEP amyloïde) où les plaques amyloïdes sont identifiées grâce au composé B de Pittsburgh ou d'autres radioligands (Dubois et al., 2010).

Plus récemment, la nouvelle itération du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) a proposé une refonte de la classification et du diagnostic de MA. Le DSM-5 reconnaît deux syndromes cognitifs : le trouble neurocognitif mineur et le trouble neurocognitif majeur liés à la MA. Cette reformulation inclut les stades précoces de la maladie, avant que la démence ne soit pleinement manifeste. Cela permet de diagnostiquer des personnes qui présentent des symptômes plus légers, sans déclin fonctionnel important, qui ne répondent pas aux critères d'une démence de type Alzheimer mais qui sont plus à risque de développer la maladie. Le DSM-5 met également l'accent sur la mesure de la gravité des symptômes en fonction du niveau de déclin cognitif et fonctionnel. Cette approche souligne l'importance d'une évaluation globale du fonctionnement du patient, plutôt qu'une approche uniquement centrée sur les déficits cognitifs et notamment les troubles mnésiques (American Psychiatric Association, 2013).

En pratique, le diagnostic de MA est réalisé préférentiellement de façon pluridisciplinaire, au moyen d'une évaluation clinique, une évaluation fonctionnelle, d'investigations neuropsychologiques et d'autres examens paracliniques comme l'analyse du LCR (dosage des protéines Tau et A β 42), ou l'imagerie cérébrale morphologique et/ou fonctionnelle (Dubois et al., 2010 ; Haute Autorité de Santé, 2011). Dans ce contexte, l'évaluation neuropsychologique réalisée auprès du patient a pour objectif d'objectiver un profil cognitif qui permettra d'étayer l'hypothèse diagnostique, à la recherche d'un trouble de la mémoire épisodique (cf. *1.1.3.3.1. Evaluation de la mémoire épisodique*) et de toute autre atteinte cognitive pouvant témoigner d'une atteinte cérébrale organique et de sa sévérité.

1.5.2. Evolution clinique de la maladie d'Alzheimer

Symptomatiquement, la MA se manifeste d'abord par l'oubli de certains événements récents et un discours répétitif, caractéristiques des troubles de la mémoire épisodique (Ready et al., 2003). Les patients et leur entourage décrivent en effet des difficultés à retenir les informations transmises à l'oral, des difficultés pour se souvenir des événements récents et une tendance à la répétition de propos ou au questionnement répétitif (Cullen et al., 2005). Avec la

progression de la maladie, les symptômes peuvent s'étendre à d'autres domaines cognitifs, tels que le langage, la reconnaissance d'objets (agnosie), l'organisation des gestes dans l'espace (apraxie) et des difficultés de gestion et d'adaptation des comportements (syndrome dysexécutif) (Dubois et al., 2010). Des changements de personnalité, de l'apathie et des troubles de l'humeur sont également associés à cette maladie (Kumar et al., 2018). Outre les perturbations cognitives, on estime que près de 90 % des patients atteints de MA présentent des symptômes psychologiques et comportementaux associés au cours de la maladie (Robert et al., 2005). Ces symptômes sont associés à une plus grande probabilité de détresse des aidants, de coûts de santé plus importants et une admission plus précoce en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Qiu et al., 2009).

L'évolution clinique de la MA est historiquement décrite en trois stades : léger, modéré et sévère (Kumar et al., 2018). Avec l'avancée récente dans le domaine diagnostique, le stade préclinique/présymptomatique a été inclus dans la définition de la MA (Dubois et al., 2010). Le Mini Mental State Examination (MMSE ; Folstein et al., 1975 ; Kalafat et al., 2003) est une épreuve communément administrée auprès des patients qui permet d'évaluer rapidement le niveau de détérioration cognitive si elle existe, et de mesurer le stade de détérioration cognitive des patients atteints de MA et autres maladies apparentées (Haute Autorité de Santé, 2011). Ce test évalue les capacités cognitives générales, au travers de 6 sous-tests permettant l'investigation de l'orientation dans l'espace et dans le temps, de l'apprentissage en mémoire épisodique, de l'attention, du langage, et des praxies constructives (Folstein et al., 1975 ; Kalafat et al., 2003). Le score total obtenu est sur 30 points, permettant de catégoriser la sévérité de l'atteinte cognitive de la façon suivante (Haute Autorité de Santé, 2011) :

- Un score au MMSE compris entre 20 et 26 correspond au stade léger d'une pathologie neurodégénérative,
- Un score au MMSE compris entre 10 et 20 correspond au stade modéré d'une pathologie neurodégénérative,

- Un score au MMSE inférieur à 10 correspond au stade sévère d'une pathologie neurodégénérative.

I.5.2.1. Le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer

La terminologie utilisée pour décrire la période entre l'apparition des lésions cérébrales associées à la MA et la manifestation du déclin cognitif est connue sous le nom de phase préclinique ou asymptomatique. Dans le passé, cette phase n'était identifiée qu'en situation post-mortem par la présence de lésions cérébrales typiques chez des individus considérés par ailleurs comme cognitivement sains avant leur décès. Actuellement, il existe deux états précliniques identifiés in vivo : l'état asymptomatique à risque de MA, qui est identifié par la présence d'amyloïdose dans le cerveau ou le liquide céphalo-rachidien (au moyen de traceurs amyloïdes spécifiques en tomographie par émissions de positons ou par la mise en évidence de modifications des taux de protéines β -amyloïdes, tau et phospho-tau), et l'état MA présymptomatique dans le cas des formes familiales où les individus présentent des mutations génétiques de la MA à transmission autosomique dominante, dont la pénétrance est complète (la probabilité de développer la maladie est de 100 %) (Dubois et al., 2010). A ce stade, aucun trouble cognitif n'est objectivé en consultation (Dubois et al., 2010).

I.5.2.2. Le trouble neurocognitif mineur/stade prodromique

Le stade prodromique de la MA, encore appelé trouble neurocognitif mineur, se caractérise par un déficit cognitif léger affectant la mémoire épisodique de façon prépondérante (Dubois et al., 2010). Cette phase de la maladie est une condition dans laquelle les individus éprouvent des modifications cognitives qui sont supérieures aux changements normaux liés au vieillissement cognitif normal mais qui n'interfèrent pas de manière significative avec les activités de la vie quotidienne. En effet, à ce stade, les personnes atteintes peuvent encore être autonomes et mener une vie relativement normale (American Psychiatric Association, 2013 ; Dubois et al., 2010).

I.5.2.3. Le trouble neurocognitif majeur

L'avancée de la maladie se manifeste par une dépendance croissante à l'égard de l'entourage pour des tâches quotidiennes, des problèmes de désorientation et des changements d'humeur. Le déclin cognitif est à ce stade suffisamment sévère pour interférer avec les activités de la vie quotidienne et affecte plusieurs domaines cognitifs : la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, les gnosies visuelles et les praxies peuvent être significativement altérées (Kumar et al., 2018).

Dans les stades avancés de la maladie, les personnes atteintes de la MA nécessitent une assistance continue pour effectuer la plupart des activités quotidiennes, perdent la capacité de communiquer et peuvent présenter des troubles de la reconnaissance de leur entourage. Des troubles olfactifs ainsi que des troubles du sommeil et des signes moteurs extrapyramidaux sont également observés (Kumar et al., 2018). La perte d'autonomie est majeure, les troubles du comportement fréquemment associés aux troubles cognitifs sévères se développent, et l'évolution tend vers une grabatisation du patient (Kumar et al., 2018).

I.5.3. Les substrats neuronaux de l'atteinte cognitive dans la maladie d'Alzheimer

D'un point de vue morphologique, l'accumulation de plaques β -amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires semble responsable de l'atrophie cérébrale progressive observée chez les patients présentant une MA (Fewster et al., 1991). Cette atrophie débute généralement dans les régions du lobe temporal médian, notamment au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal, avant de s'étendre aux régions temporales latérales puis aux régions pariétales et frontales du cerveau (Fewster et al., 1991). Cette propagation est souvent asymétrique, avec une atteinte plus marquée sur un hémisphère cérébral (Fewster et al., 1991). L'étude du métabolisme cérébral, notamment par l'examen de tomographie par émission de positons, permet d'étudier le fonctionnement cérébral régional en mesurant la consommation cérébrale régionale du glucose au repos (Kennedy et al., 1995). Il a été montré que ce paramètre était une bonne estimation de l'activité synaptique des neurones (Magistretti

et Pellerin, 1996). Dès les premiers stades de la MA, ce paramètre serait affecté, en premier lieu au niveau des régions associatives temporo-pariétales qui sont souvent les premières à présenter un hypométabolisme, suivies des régions frontales (cf. Figure 6); en revanche, l'atteinte métabolique de la région temporale interne ne serait pas retrouvée de façon constante (Eustache et al., 1999).

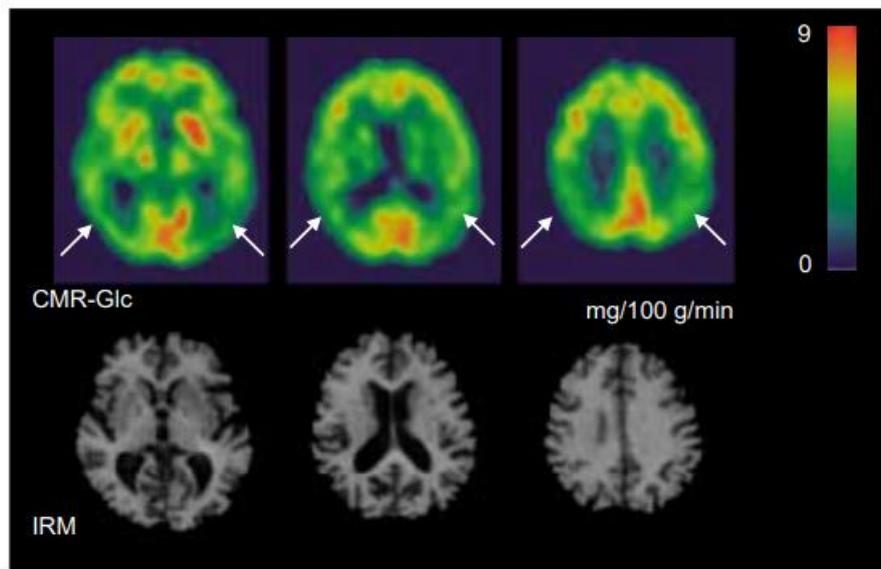


Figure 5. Images en TEP (tomographie par émission de positons) représentant la consommation cérébrale de glucose (CMR-Glc), et coupes correspondantes d'IRM (imagerie par résonance magnétique) représentant l'aspect morphologique du cerveau chez un patient présentant une MA probable à un stade peu avancé. L'hypométabolisme des régions associatives postérieures est signalé par les flèches (Eustache et al., 1999).

Le métabolisme cortical de certaines régions sous-tendant les fonctions sensori-motrices (comme les cortex moteur et sensoriel primaires, les ganglions de la base et le cervelet) est longtemps préservé malgré l'avancée de la maladie. Au total, le profil d'atteinte métabolique observé dans la MA coïncide avec l'atteinte cognitive des patients et l'épargne de leurs fonctions sensorimotrices (Eustache et al., 1999). D'un point de vue chronologique, l'accumulation des plaques β -amyloïdes est observée 15 ans avant l'apparition des symptômes de la maladie, tandis que l'hypométabolisme cérébral est présent au moins 10 ans avant, environ au même moment qu'apparaît l'atrophie cérébrale (Jagust, 2018). Cette longue

période asymptomatique s'expliquerait par la mise en œuvre de phénomènes compensatoires à type de réorganisation neuronale (Eustache et al., 1999).

I.5.4. Conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer : l'anosognosie

I.5.4.1. Définition de l'anosognosie

L'anosognosie désigne la méconnaissance du patient de sa propre maladie ou de ses propres troubles (Guerrier, 2019). Dans l'AA, ce phénomène a surtout été étudié dans le cadre de la MA (Chapman, 2019 ; Guerrier, 2019). La prévalence de ce phénomène serait comprise entre 20 % et 80 % des patients en fonction des études (Starkstein, 2014) et serait associée à la sévérité de la maladie (Starkstein et al., 2006). Selon le modèle Cognitive Awareness Model (CAM) de Morris et Mograbi, (2013) présenté dans la Figure 5, il existerait 3 types d'anosognosie : l'anosognosie exécutive, l'anosognosie mnésique et l'anosognosie primaire. Le modèle est basé sur l'idée selon laquelle l'anosognosie résulterait :

- De l'échec de la mise à jour de la base de données personnelle d'un changement de niveau de performances (anosognosie mnésique). Exemple d'une mise à jour normale : « Je me suis perdu pour aller au centre commercial (performance au temps t) alors que je connais pourtant bien la route (performance habituelle). La prochaine fois il serait plus prudent que je prenne le GPS (mise à jour de la base de données personnelle). » (Guerrier et al., 2019). Une mise à jour anormale correspondant à cette situation pourrait être que l'individu ne prend pas de précaution particulière en se rendant à un endroit où le trajet a déjà posé problème par le passé. Ce type d'anosognosie caractériserait majoritairement les patients atteints de MA (Morris et Mograbi, 2013) dont le self serait comme « pétrifié », selon une métaphore employée par Mograbi et al. (2009) et Lenzoni et al. (2020) pour désigner l'absence de mise à jour de la base de données personnelles. Il est intéressant de noter que ces auteurs associent cette spécificité à d'autres cas d'amnésies hippocampiques, notamment au

patient K.C. (Rosenbaum et al., 2005) et aux patients atteints d'amnésie développementale (Elward et Vargha-Khadem, 2018).

- De l'échec de la comparaison entre la performance réalisée à l'instant t sur une tâche et la performance habituellement réalisée sur ce type de tâche (anosognosie exécutive). Dans ce modèle, le mécanisme comparateur analyse la cohérence entre les données issues de la mémoire de travail ou de la mémoire épisodique et les données présentes dans la base de données personnelles (cf. Figure 5). Une atteinte fonctionnelle du module comparateur, sous-tendue par un syndrome dysexécutif, induirait une anosognosie exécutive qui peut également être rencontrée dans la MA (Agnew et Morris, 1998).
- De l'échec de la prise de conscience à un niveau métacognitif des informations traitées par les modules comparateurs et le système de mise à jour (l'anognosie primaire). Ce type d'anognosie se manifesterait par des modifications comportementales que le sujet ne serait pas en mesure d'expliquer et serait plus difficile à caractériser que les deux premières formes d'anognosie (Guerrier, 2019).

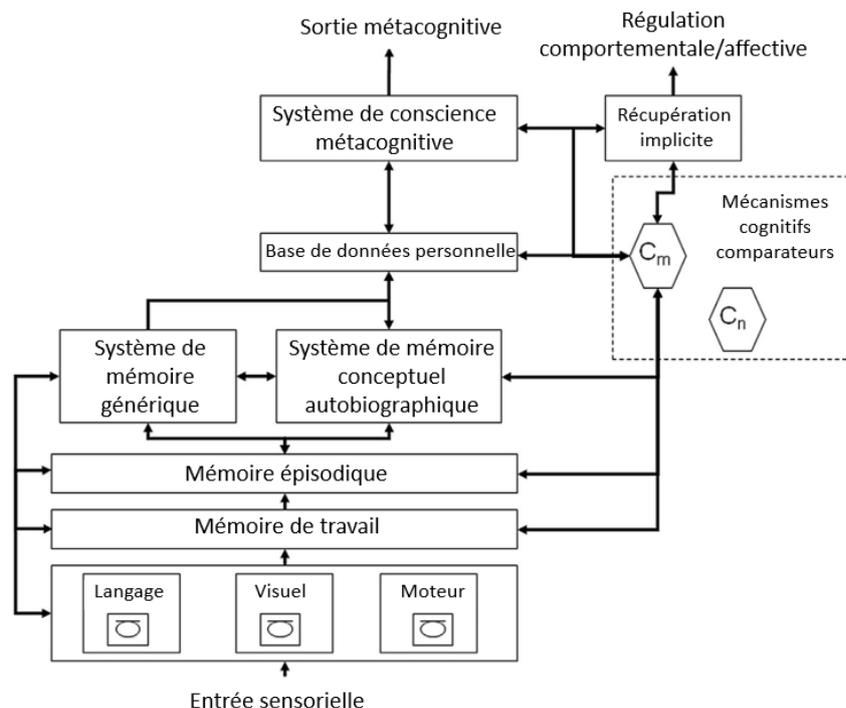


Figure 6: modèle Cognitive Awareness Model (CAM) (adapté de Morris et Mograbi, 2013)

I.5.4.2. Evaluation de l'anosognosie

L'anosognosie peut être évaluée de façon indépendante ou de façon congruente à la tâche, permettant ainsi de distinguer l'anosognosie mnésique de l'anosognosie exécutive (Guerrier, 2019) :

- L'évaluation indépendante à la tâche : le patient est interrogé sur ses performances habituelles (auto-évaluation) et ses observations sont confrontées au point de vue de son aidant (hétéro-évaluation) (Guerrier, 2019). La confrontation de ces deux évaluations permet d'obtenir un score reflétant le degré de divergence des points de vue et donc du degré d'anosognosie présenté par le patient. Cependant, le risque d'erreur est important du fait du caractère subjectif de l'évaluation mais aussi du fait d'une surestimation des troubles par les aidants quand leur fardeau est important (Debettignies et al., 1990). Une des épreuves utilisées pour évaluer l'anosognosie indépendante à la tâche est la Cognitive Difficulties Scale (CDS ; McNair et Kahn, 1983) qui est un questionnaire en 2 parties (comprenant un questionnaire pour le patient et un questionnaire pour l'aidant) qui confronte la perception qu'a le patient de ses propres troubles avec la perception qu'a l'aidant des troubles du patient. Un score divergent entre les deux évaluations peut être le signe d'une anosognosie.
- L'évaluation congruente à la tâche : avant de réaliser une épreuve dans un domaine cognitif spécifique (mémoire, attention, langage...), il est demandé au participant d'estimer à l'avance sa performance à cette tâche (prédiction). Une fois la tâche cognitive effectuée, il est demandé au patient d'estimer la performance qu'il vient de réaliser (postdiction). Le rapport de la prédiction ou de la postdiction sur sa performance réelle permet d'évaluer la capacité du patient à modifier en temps réel sa représentation qu'il se fait de ses performances. Le Memory Performance Ratio est une échelle permettant d'évaluer la performance du patient de façon congruente à la tâche, applicable à n'importe quel test cognitif et réalisé en amont et en aval de celui-

ci (Morris et al., 2016). Une surestimation des performances serait le signe d'une anosognosie exécutive.

PARTIE II. Les comportements répétitifs

Partie II. Les comportements répétitifs

II.1. Généralités sur les comportements répétitifs

Les CR constituent une catégorie de troubles du comportement hétérogènes, qui ont en commun la répétition, la rigidité, l'absence de fonction évidente et le caractère inapproprié (Cipriani et al., 2013 ; Turner, 1999). De par leur hétérogénéité et les différences de terminologie utilisée, la classification et la quantification de ces comportements est difficile à réaliser (Bodfish et al., 2000 ; Langen et al., 2011 ; Wallesch, 1990). Les CR peuvent se manifester par une grande variété de symptômes :

- Les tics, qui sont des mouvements (tics moteurs) ou des sons stéréotypés (tics verbaux), répétitifs et involontaires, souvent précédés de sensations ou d'envies irrésistibles de le réaliser (Shprecher et Kurlan, 2009) ;
- Les troubles obsessionnels compulsifs, qui se caractérisent par des obsessions prenant la forme de pensées ou d'images intrusives anxiogènes, et par des compulsions qui sont des actions répétitives ou rituelles visant à diminuer l'anxiété (Stein, 2002) ;
- Les stéréotypies, qui peuvent revêtir la forme de mouvements répétitifs, coordonnés et peu contrôlables (stéréotypies motrices) qui ressemblent à des actes intentionnels mais qui n'ont pas d'objectif ni de but précis (Mendez et al., 2005), comme les battements de mains, les battements de doigts, et les balancements du corps (LeMonda et al., 2012), ou l'énonciation de mots ou de phrases figées (stéréotypies verbales), prêtes à l'emploi, sans lien apparent avec le contexte d'énonciation (Nyatsanza et al., 2003 ; Wallesch, 1990) ;
- L'écholalie, qui est la répétition de mots et/ou de phrases prononcés par son interlocuteur (Wallesch, 1990) ;
- Le discours redondant ou des questions répétitives, qui est le fait de répéter les mêmes phrases ou les mêmes questions à son interlocuteur (Cullen et al., 2005) ;

- Les persévérations, qui renvoient à la poursuite ou la récurrence d'une activité en l'absence du stimulus original, principalement observées dans le cadre expérimental ou de l'évaluation cognitive (Sandson et Albert, 1987). Sandson et Albert (1987) distinguent 3 formes de persévérations : les persévérations récurrentes, les persévérations continues et les persévérations de type « stuck-in-set » :
 - o Les persévérations récurrentes, qui renvoient à la répétition involontaire après cessation d'un comportement déjà émis en réponse à un stimulus (cf. Figure 7). Ces persévérations seraient sous-tendues par une post-facilitation de la trace mnésique.



Figure 7. Exemples de persévération récurrente dans une tâche consistant à reproduire de mémoire des dessins de bâtonnets (adapté de Sandson et Albert, 1987)

- o Les persévérations continues qui renvoient à la répétition continue et inappropriée d'un comportement actuel, souvent moteur (cf. Figure 8). Ces persévérations seraient sous-tendues par un dysfonctionnement de la sortie motrice caractérisée par une post-facilitation des impulsions motrices.

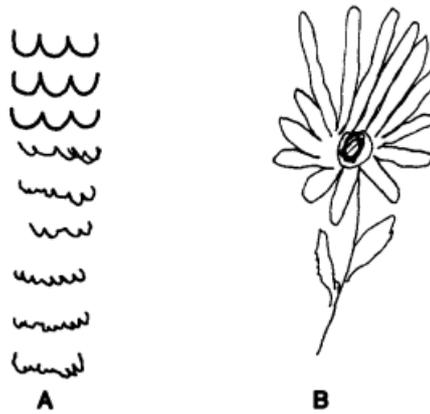


Figure 8. Exemples de persévération continue chez un patient présentant une maladie de Parkinson. (A) reproduction d'un dessin formé de 3 boucles (B) dessin sur commande d'une marguerite (Sandson et Albert, 1987).

- Les persévérations de type « stuck-in-set », qui renvoient au maintien d'un ensemble de comportements, de réponses ou d'un cadre de pensée actuel, en dépit de la nécessité d'ajuster ou de modifier ce comportement. Ces persévérations seraient sous-tendues par des troubles exécutifs. A titre d'illustration, un patient à qui on a demandé de dire le plus de mots possibles commençant par la lettre « p » en 2 minutes, peut persévérer sur cette consigne dans le test suivant dans lequel on lui demande de dire le plus de noms d'animaux possibles en 2 minutes (ex : « chien, gazelle, fourmi, poisson, **pastèque, partie...** »)

Les CR ont été mis en évidence principalement dans le cadre pathologique, mais ils sont également observés dans le contexte du fonctionnement normal de l'individu.

II.2. Les comportements répétitifs chez l'enfant

Les CR sont observés chez l'enfant dès l'âge de 2 ans, avec un pic vers l'âge de 5 ans et une diminution vers 7 ans (Boyer et Liénard, 2006). Dans ce contexte, ces CR se manifestent par des comportements ritualisés ou des actions répétitives réalisés de manière compulsive mais feraient partie intégrante du répertoire comportemental normal (Evans et al., 1997). Chez

l'enfant, les actions répétitives peuvent concerner tout type d'activité réalisée en boucle ou un nombre bien déterminé de fois (Langen et al., 2011). Les comportements ritualisés quant à eux, sont des actions qui sont associées à des moments de la journée, notamment au moment des repas ou au moment du coucher (Liénard et Boyer, 2006). Chez l'enfant, ces comportements auraient pour but de diminuer l'anxiété (Liénard et Boyer, 2006; Evans et al., 1997) en surchargeant la mémoire de travail empêchant ainsi les pensées intrusives anxiogènes de devenir conscientes (Boyer et Liénard, 2008). Ces comportements auraient également un but adaptatif en « calibrant » les comportements attendant à la sécurité et l'intégrité de l'individu (Liénard et Boyer, 2006). Ces activités compulsives de l'enfant, bien que présentant des similarités importantes avec les compulsions des troubles obsessionnels compulsifs, en seraient toutefois distinctes car ces dernières correspondraient à l'activation anormale de systèmes de vigilance en présence d'un stimulus perçu comme potentiellement dangereux/néfaste par et pour le sujet (Boyer et Liénard, 2008). Dans ce contexte pathologique, ces comportements ne jouent pas de rôle adaptatif et représentent au contraire un handicap majeur dans la vie quotidienne du sujet qui en souffre (Langen et al., 2011).

II.3. Les comportements répétitifs dans les troubles du développement

Dès l'enfance, une symptomatologie de CR anormale peut être observée dans le contexte de troubles neurodéveloppementaux tels que dans les troubles du spectre autistique où elle a très largement été décrite. Dans ces troubles, les CR se caractérisent par des comportements moteurs répétitifs (stéréotypies motrices) tels que les mouvements du tronc et des membres, le battement des mains et des doigts, le balancement, mais également des comportements impliquant des objets, tels que faire tourner les roues ou verser du sable ou de l'eau de manière répétitive (pour une revue, se référer à Leekam et al., 2011), les tics, les persévérations, l'autostimulation et l'automutilation (Langen et al., 2011). Bien que décrits comme un trait caractéristique des troubles du spectre autistique, les comportements à modalité verbale tels que l'écholalie ou les questions répétitives ne figuraient pas dans les classifications proposées par le DSM-4 (American Psychiatric Association, 1994) ou la Classification Internationale des

Maladies (10^{ème} édition ; CIM-10 ; World Health Organization, 1993) pour diagnostiquer les troubles du spectre autistique et n'ont été ajoutées que par la suite dans le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Dans le syndrome de Gilles de Tourette, qui est également un trouble neurodéveloppemental, des CR sont également rapportés sous la forme de tics moteurs et verbaux (Essoe et al., 2019 ; Worbe et al., 2010).

II.4. Les comportements répétitifs dans les pathologies neurodégénératives

Les CR ont également été décrits dans d'autres pathologies que les troubles neurodéveloppementaux telles que les pathologies neurodégénératives. Ils sont ainsi retrouvés dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale (DFT), la démence parkinsonienne, la MA et la paralysie supra-nucléaire progressive (Cipriani et al., 2013 ; Prioni et al., 2012). Dans la DFT, ces comportements prennent la forme de comportements stéréotypés et ritualisés tels que le comptage répété et/ou le fait de regarder l'heure de façon répétée, le fait d'investir de façon exclusive ou quasi-exclusive une seule et même activité de loisir, la consommation répétitive d'un même aliment et l'adhésion rigide à la routine (Nyatsanza et al., 2003). Dans cette dernière étude, aucune corrélation entre la sévérité des CR et le niveau de démence n'est observée, ce qui suggérerait que les CR sont présents tout au long de la maladie et seraient même plus marqués et invalidants que les troubles cognitifs que l'on retrouve habituellement associés à la DFT, y compris dans les stades précoces. Dans la démence parkinsonienne et dans la paralysie supra-nucléaire progressive, les CR sont également observés, sous forme de stéréotypies motrices et d'itinérances répétées (Prioni et al., 2012). Cipriani et al. (2013) ont proposé que les facteurs environnementaux seraient à même d'expliquer la présence de CR dans la démence, notamment le niveau de stimulation (trop peu de stimulation ou au contraire trop de stimulation).

II.5. Les comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde

Dans l'AA, il existe peu de données sur la thématique des CR qui sont observés dans la MA, l'ictus amnésique, l'amnésie épileptique transitoire et le syndrome de Korsakoff. Dans l'ictus amnésique et l'amnésie épileptique transitoire, les CR sont observés sous forme de questions répétitives le temps de l'épisode amnésique (Chen et al., 1999 ; Frederiks et al., 1993 ; Fouchard et al., 2016 ; Oehler et al., 2015 ; Zeman et al., 2013). Quelques études reportent la présence de CR dans le cadre du syndrome de Korsakoff (Ibáñez-Santana et al., 2020 ; Irvine et Mawhinney, 2008 ; Watson, 2015) et dans la rupture de l'artère communicante antérieure (Hahm et al., 2001). Malheureusement, ces études portant sur l'ictus amnésique, l'amnésie épileptique transitoire, le syndrome de Korsakoff et la rupture de l'artère communicante antérieure apportent peu d'informations car la plupart n'est pas centrée spécifiquement sur les CR, qui sont souvent listés parmi d'autres symptômes. Dans la MA, les répétitions verbales comme la répétition de phrases, de mots, de questions ou d'actions, et le fait de raconter plusieurs fois une même histoire au cours d'une même conversation ou d'une même journée, sont rapportées (Cipriani et al., 2013). Dans cette pathologie, il a été proposé que les CR étaient liés aux troubles mnésiques (Cipriani et al., 2013 ; Cullen et al., 2005 ; Ready et al., 2003) et aux troubles exécutifs (Cullen et al., 2005). Concernant les autres étiologies de l'AA chez l'adulte, bien que Conway (2004) écrive que de nombreux patients souffrant d'amnésie antérograde présentent des actions, un discours et des comportements répétitifs qu'ils ne se souviennent pas avoir déjà exécutés, les travaux portant sur les CR sont négligeables. A notre connaissance, la description de cette symptomatologie chez l'adulte n'est rapportée que dans 2 études :

- Une étude de cas portant sur un patient amnésique des suites d'un accident vasculaire cérébral (Squires et al., 1996) ;
- Une étude de cas de Wilson et al. (1995) d'un patient densément amnésique qui écrivait qu'il se réveillait de sa mort, ignorant qu'il écrivait la même chose de façon répétitive.

De manière remarquable, la présence de CR n'est pas reportée dans les cas d'amnésie développementale à l'exception d'une étude reportant 2 enfants ayant eu des lésions tardives (Martins et al., 2006). Ces derniers ont en effet développé une AA à l'âge de 6 et 8 ans, dans un contexte d'opération d'un craniopharyngiome compliqué d'un kyste au niveau du 3^{ème} ventricule cérébral dans le premier cas, et une épilepsie suite à une vaccination dans le second cas. Leurs CR se caractérisaient par des questions répétitives et des actions répétées (Martins et al., 2006).

II.6. Corrélats neuronaux des comportements répétitifs

D'un point de vue neuroanatomique, les tics ont été associés à des perturbations structurelles et fonctionnelles des circuits corticostriataux dans le syndrome de Gilles de Tourette et dans les troubles du spectre autistique (Langen et al., 2011) de même que les stéréotypies observées dans certaines démences dont la DFT ont également été associées à un dysfonctionnement du circuit fronto-striatal (Josephs et al., 2008 ; Langen et al., 2011 ; Prioni et al., 2012) et/ou des ganglions de la base (Mendez et al., 2005).

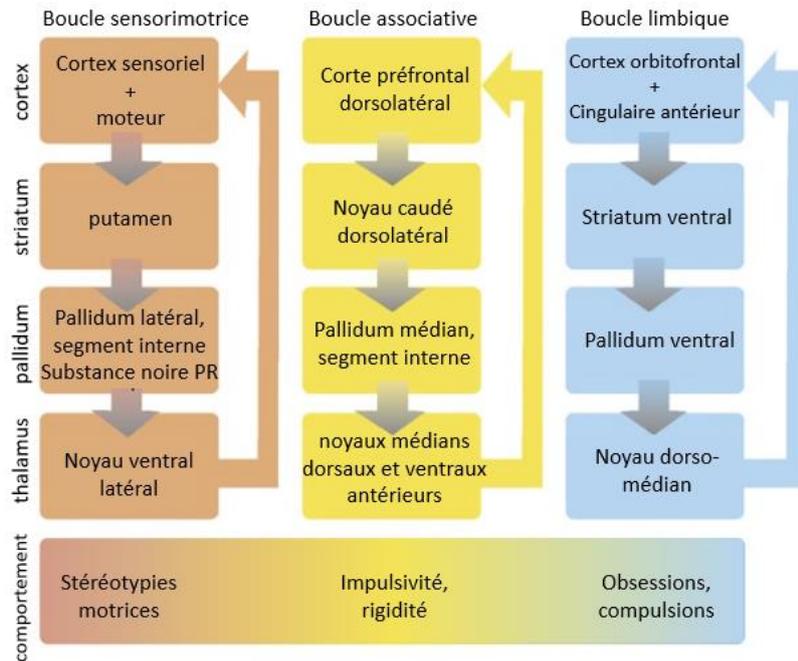


Figure 9. Circuits corticostriataux parallèles avec leurs principales régions d'entrée, de relais et de sortie. Une symptomatologie de CR peut résulter d'une lésion de l'un des circuits corticostriataux, la localisation exacte de la perturbation fonctionnelle déterminant le type de CR observé (adapté de Langen et al., 2011). PR = Pars reticularis.

Les circuits corticostriataux sont constitués de plusieurs boucles de rétroaction parallèles et distinctes et sont généralement classés en trois catégories principales (cf. Figure 9) : (1) le circuit sensorimoteur, (2) le circuit cognitif ou associatif, et (3) le circuit émotionnel ou limbique. Le rôle principal des circuits corticostriataux serait de sélectionner et réguler les comportements moteurs, cognitifs et motivationnels dirigés vers un but (Langen et al., 2011). Ainsi, toute perturbation du fonctionnement de ces circuits entraînerait des altérations du comportement. Cela se traduirait souvent par des comportements répétitifs ou stéréotypés en raison du dysfonctionnement du feedback vers les régions frontocorticales (Langen et al., 2011). Dans l'AA, les corrélats neuronaux des CR ne sont pas connus.

II.7. Evaluation des comportements répétitifs

Il existe peu d'outils spécialisés permettant de diagnostiquer les comportements répétitifs et les outils existants sont souvent associés à une pathologie donnée et se présentent

majoritairement sous la forme de questionnaires. A titre d'exemple, le Repetitive Behavior Scale (Lam et Aman, 2007) est utilisé dans l'autisme, le Stereotypy Rating Inventory (SRI ; Shigenobu et al., 2002) dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale, le Repetitive Body Focused Behavior Scale (Selles et al., 2018) dans le trouble obsessionnel compulsif.

Le SRI, que nous utilisons dans une de nos études, est un questionnaire qui permet d'évaluer 5 types de perturbations comportementales stéréotypées : le comportement alimentaire et la préparation des repas, la déambulation, le discours, les mouvements et le rythme journalier. Les informations sont recueillies auprès des aidants des personnes évaluées. Le comportement alimentaire et la préparation des repas concernent la préparation ou la consommation répétée d'un même aliment. La déambulation se rapporte à des itinérances répétées au même endroit. Le discours englobe la répétition des mêmes mots ou phrases. Les mouvements concernent des actions répétitives inhabituelles comme le fait de se frotter les mains ou de se gratter. Enfin, le rythme quotidien fait référence à un mode de vie extrêmement ritualisé ou routinier. Les aspects de fréquence et de sévérité des CR sont évalués sur le modèle du Neuropsychiatric Inventory (NPI ; Cummings et al., 1994) pour les items faisant l'objet d'une réponse positive. La fréquence est classée en quatre catégories allant de 'souvent' à 'extrêmement fréquent', et la gravité est évaluée comme 'légère', 'modérée' ou 'marquée', selon l'impact sur la vie quotidienne et la réponse aux interventions des aidants.

Certains tests cognitifs sont également employés pour évaluer directement la présence de CR, notamment les persévérations. Les tâches de fluences verbales (Lozachmeur et al., 2019 ; Traykov et al., 2005) permettent de détecter les répétitions de mots, qualifiées de persévérations verbales. Les tâches grapho-motrices (Ryan et al., 1995) visent à identifier les répétitions de motifs, appelées persévérations grapho-motrices. Enfin, les tests de tapping (Dubois et al., 2000) ou de clapping (Dubois et al., 2005) permettent le repérage des persévérations motrices.

PARTIE III. Etudes réalisées dans le contexte de la thèse

Partie III. Etudes réalisées dans le contexte de la thèse

L'objectif général de cette thèse était d'explorer la symptomatologie des CR dans l'AA.

Les objectifs spécifiques de ces travaux de recherche étaient de :

- Déterminer la nature et la fréquence des CR dans l'AA
- Déterminer les déficits mnésiques sous-jacents associés aux CR ;
- Déterminer le lien éventuel entre anosognosie et production de CR.

Ces travaux, articulés autour de ces objectifs de recherche, ont fait l'objet de deux protocoles expérimentaux et d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. De ces travaux sont issus 2 articles publiés dans des revues internationales :

- Revue systématique de la littérature : Repetitive behaviours in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis (publié dans *Journal of Alzheimer's Disease*)
- The relationship between semantic and episodic memory: Evidence from a case of severe anterograde amnesia (publié dans *Cognitive Neuropsychology*)
- Etude des comportements répétitifs dans la maladie d'Alzheimer (en cours)

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi de présenter les travaux selon l'ordre logique des objectifs de recherche, et non selon la chronologie de publication.

Ces différents travaux ont également fait l'objet de communications orales en congrès nationaux, non détaillées dans cette thèse.

III.1. Etude 1 : Revue systématique de la littérature avec méta-analyse des comportements répétitifs dans la maladie d'Alzheimer

ARTICLE N°1

Repetitive behaviours in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Clément Polin, Thibaut Gellé, Emilie Auditeau, Caroline Adou, Jean-Pierre Clément,
Benjamin Calvet

Publication :

- Journal of Alzheimer's Disease (*IF 2021 = 4.160*)
- DOI : 10.3233/JAD-230380

Communications orales :

- **Polin C.**, Gellé T., Auditeau E., Adou C., Clément J.P., Calvet C. (2023) Les comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde. *4e Congrès de la Société Francophone de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA)*. Limoges
- **Polin C.**, Gellé T., Auditeau E., Adou C., Clément J.P., Calvet C. (2022) Les comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde. *6ième Journée ALIENOR, Rencontre des Consultations Mémoire de la Nouvelle-Aquitaine*. Bordeaux

Collaboration :

- CMRR du Limousin, CH Esquirol
- Inserm U1094 IRD U270 EpiMaCT

Niveau de participation : recherche bibliographique, synthèse des données, participation à l'analyse statistique, rédaction de l'article

Description du travail :

Etant donné qu'il existe peu de littérature sur le sujet des CR dans l'AA et aucune revue systématique de la littérature et/ou méta-analyse sur le sujet n'ayant été réalisée, nous nous sommes proposés de réaliser une revue systématique associée à une méta-analyse dans le but de synthétiser les connaissances existantes en préambule de l'ensemble de nos travaux. Alors que notre méthodologie originale prévoyait l'examen des articles sur l'AA sans distinction d'étiologies, l'absence évidente de données en dehors de la MA nous a contraint à réviser cette approche. En effet, malgré l'existence de quelques études dans le contexte du trouble amnésique transitoire, de la rupture de l'artère communicante antérieure et du syndrome de Korsakoff, aucune d'entre elles n'étudiaient spécifiquement les CR (souvent listés parmi d'autres symptômes), ce qui nous a amené à reconsidérer leur pertinence dans l'analyse finale. A des fins de cohérence, nous avons donc limité nos recherches aux articles portant sur l'AA dans le contexte de la MA. De plus, nous avons fait le choix de ne pas garder le phénomène de persévération dans nos critères d'inclusion : bien que les persévérations soient une manifestation intéressante et pertinente des CR, elles sont majoritairement identifiées dans des environnements de tests, ce qui sortait du cadre de cette recherche, davantage orientée vers les implications pratiques et quotidiennes de ces comportements. Cette limitation ouvre cependant la voie à des recherches futures qui pourraient envisager l'inclusion de ces variables pour enrichir la compréhension des CR dans la MA.

Après avoir rappelé que les CR sont largement décrits dans les pathologies neurodéveloppementales (comme les troubles du spectre autistique) où ils ont été mis en relation avec un dysfonctionnement des circuits fronto-striataux (Langen et al., 2011), nous avons rappelé les conclusions de travaux existants dans le contexte des pathologies neurodégénératives du sujet âgé au sens large (c'est-à-dire MA et maladies apparentées). Une partie des travaux de la revue de la littérature réalisée par Cipriani et al., (2013) se rapportait aux études réalisées dans le champ de la MA. Les auteurs concluaient que les CR

étaient présents chez 31 % à 91 % des patients atteints de MA, ce qui soulignait le fait que tous les patients atteints de MA ne présentaient pas cette symptomatologie. Quand elle était présente, la symptomatologie était indépendante du sexe, de l'âge de début de la maladie, ou du score au Mini-Mental State Examination (MMSE ; Folstein et al., 1975). Ils indiquaient que le phénomène de répétition verbale était une plainte courante chez ces patients, et englobait la répétition de phrases, de mots, de questions ou d'actions, ainsi que le fait de raconter la même histoire plusieurs fois au cours de la même conversation. Le discours répétitif était associé soit à un dysfonctionnement de la mémoire épisodique soit à un dysfonctionnement exécutif.

L'objectif principal de la présente revue systématique et méta-analyse était d'effectuer une synthèse plus complète de la question des CR dans la MA, en étudiant leur fréquence et leur nature, et d'interroger les mécanismes cognitifs sous-jacents qui pourraient éventuellement être associés. Une recherche bibliographique approfondie a été réalisée dans les bases de données Medline, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect et PsycInfo (équation de recherche en Annexe 3.1. *Equation de recherche utilisée dans la base de données Scopus*). La sélection des articles s'est déroulée en deux étapes : la première étape de sélection a été réalisée sur la base de la lecture des titres et des résumés des articles par trois examinateurs de façon indépendante. Les articles de synthèse, les études de cas et les études qui n'étaient pas pertinentes (dont la population ou les critères d'intérêt n'étaient pas désirés) ou qui étudiaient les CR dans le contexte de sessions expérimentales n'ont pas été retenus. Pour les études sélectionnées, les articles en texte intégral ont été récupérés et une deuxième sélection basée sur la lecture intégrale de l'article a été effectuée de nouveau de façon indépendante par les trois examinateurs. Pour chaque article, la délibération finale de sélection a été réalisée lors de réunions entre les trois examinateurs afin de parvenir à un consensus sur leur inclusion ou leur exclusion (cf. Annexe 3, *Figure 1. Diagramme de flux réalisé dans le cadre de la revue systématique*). The Newcastle–Ottawa Scale (NOS ; Wells et al., 2000) adaptée aux études transversales a été utilisée pour évaluer la qualité des études. Trois éléments principaux ont

été évalués : la façon dont a été sélectionné l'échantillon de l'étude, la comparabilité des sujets dans les différents groupes, ainsi que les critères et les tests statistiques utilisés. La notation de chaque article a également fait l'objet d'une délibération finale entre les 3 examinateurs car la fidélité inter-cotateur de ce test est connue pour être plutôt modérée (Moskalewicz et Oremus, 2020).

Pour réaliser la méta-analyse, nous avons enregistré les tailles d'effet des études examinées, qui étaient des différences de moyennes standardisées dans chaque cas. Les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à l'aide de modèles à effets aléatoires. L'hétérogénéité des résultats entre les études a été évaluée à l'aide du test du chi-carré et quantifiée à l'aide de la statistique I-carré. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour explorer les causes potentielles de l'hétérogénéité.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 180 articles après exclusion des 46 doublons. Le processus de sélection des articles sur la base des titres et des résumés a conduit à l'exclusion de 159 articles. Au final, dix publications ont été incluses dans la synthèse qualitative et la méta-analyse. L'ensemble des études était de type transversal et ne comportait pour la plus grande majorité que des patients atteints de MA.

Les résultats montraient :

- Une fréquence de CR chez 52.3 % à 87 % des patients présentant une MA sur les 7 études ayant évalué ce paramètre. La méta-analyse réalisée indiquait une fréquence globale de 66.3 % (95 % CI : 55.5 ; 77.1) avec une hétérogénéité importante ($I^2 = 82$ %, $p < 0.01$). Une analyse en sous-groupe basée sur la qualité des articles a montré une fréquence moyenne de 59.5 % de patients présentant des CR pour les articles de moins bonne qualité tandis que cette fréquence était de 75.5% dans les articles de meilleure qualité, avec une hétérogénéité résiduelle plus faible ($I^2 = 66$ %).
- La nature des CR dans la MA est un paramètre qui a été évalué dans 3 études. Ces dernières suggéraient que dans la MA, le pattern de CR prédominait en modalité

verbale et était caractérisé par des questions répétitives et un discours répétitif. Des stéréotypies comportementales complexes et des stéréotypies motrices simples étaient également reportées, mais ces dernières apparaissaient comme des manifestations secondaires par rapport au pattern verbal.

- Nous avons également observé que la symptomatologie de CR verbaux était majoritairement associée à un déficit de la mémoire épisodique, tandis que les stéréotypies comportementales complexes et les stéréotypies motrices simples étaient plutôt sous-tendues par un déficit des fonctions exécutives.
- Enfin, il apparaissait que les CR étaient principalement observés en début de maladie.

Malgré le peu d'études incluses et l'importante hétérogénéité mise en évidence par la méta-analyse, nous sommes arrivés à la conclusion que la symptomatologie des CR se caractérisait dans la MA par un pattern que nous avons qualifié de CR amnésique (en référence à l'article de Ready et al., 2003), majoritairement verbal, imputable à l'atteinte en mémoire épisodique, principalement caractérisé par un discours répétitif et des questions répétitives, présent très nettement dès les premiers stades de la maladie et décroissant avec l'avancée de la maladie. Nous avons proposé que le dysfonctionnement de la mémoire épisodique lié à l'atteinte neurodégénérative du lobe temporal médian et notamment des hippocampes, empêcherait le patient de rappeler ou d'éprouver la familiarité d'un stimulus déjà rencontré, le conduisant à produire une réponse comportementale répétitive, s'exprimant majoritairement par un discours ou des questions répétitives.

Par ailleurs, avec l'extension des troubles aux fonctions exécutives, un second pattern que nous avons dénommé CR fronto-striataux (en référence à l'article de Langen et al., 2011) surviendrait plus tardivement que le premier, majoritairement moteur, imputable à l'atteinte des fonctions exécutives, principalement caractérisé par des stéréotypies motrices simples et des stéréotypies comportementales complexes proches de ce qui est couramment observé

dans les pathologies neurodéveloppementales. Ce pattern serait l'expression d'une atteinte cognitive plus diffuse que l'on rencontre dans les stades plus tardifs de la MA.

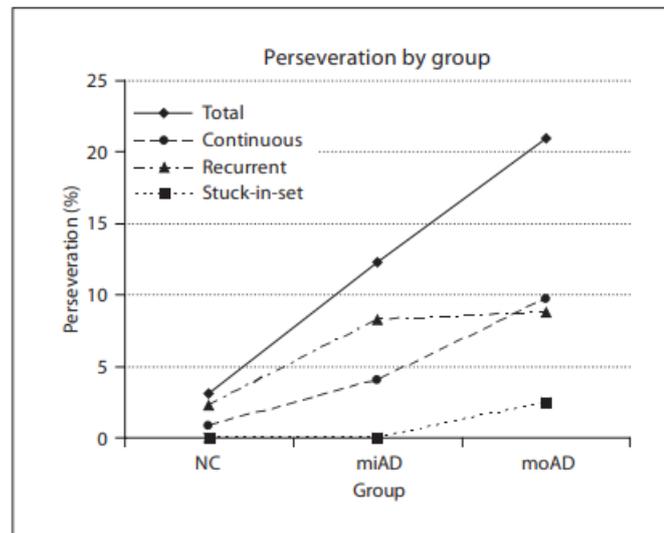


Figure 10. Distribution des différents types de persévération chez des sujets sains (NC), des patients présentant une MA de stade léger (miAD) et des patients présentant une MA modérée (moAD) (Pekkala et al., 2008).

L'évolutivité des symptômes de CR a également été reportée dans la littérature au sujet des persévérations (Sandson et Albert, 1987), un type de CR principalement observé lors de situations d'évaluations cognitives (cf. II.1. Généralités sur les comportements répétitifs). Pekkala et al. (2008) ont montré que l'expression des persévérations était différente selon le stade de la MA, avec des persévérations récurrentes et des persévérations continues observées en début de maladie tandis que les persévérations de type stuck-in-set étaient plutôt observées dans les stades modérés à sévères (cf. Figure 10). Les persévérations récurrentes étaient mises sur le compte de troubles de la mémoire de travail par post-facilitation de la trace mnésique, tandis que l'apparition des persévérations de type « stuck-in-set » étaient mises sur le compte de troubles exécutifs, en accord avec la proposition de Sandson et Albert (1987). Selon ces auteurs, la progression des troubles cognitifs dans la MA expliquait également l'évolution de la symptomatologie des persévérations (Pekkala et al., 2008). De façon générale, les persévérations dans la MA sont attribuées à des troubles exécutifs (Pekkala et al., 2008 ; Lozachmeur et al., 2019) mais ont aussi été liées aux troubles

de la mémoire épisodique dans le cas des persévérations récurrentes pendant une tâche de fluence catégorielle (Traykov et al., 2005).

Enfin, un certain nombre de limites ont tempéré nos conclusions, comme le faible nombre d'articles inclus dans notre méta-analyse, leur qualité méthodologique moyenne, la définition très variable des CR en fonction des études, le manque d'outils dédiés et standardisés pour leur screening, et la variabilité du degré de sévérité de l'atteinte cognitive des patients inclus dans ces études.

Repetitive behaviours in Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis

Clément Polin^{a,b*}, Thibaut Gellé^b, Emilie Auditeau^b, Caroline Adou^b, Jean-Pierre Clément^{a,b},
Benjamin Calvet^{a,b}

^aCentre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l’Adulte, de l’Agé et d’Addictologie, Centre Hospitalier Esquirol, 87025 Limoges, France

^bInserm U1094, IRD U270, University of Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of Chronic Diseases in Tropical Zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

RUNNING TITLE : Review and meta-analysis of repetitive behaviours in Alzheimer’s disease

***CORRESPONDING AUTHOR**

Clément POLIN, Centre mémoire de ressources et de recherche du Limousin, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l’Adulte, de l’Agé et d’Addictologie, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du Docteur Raymond Marcland, 87025 Limoges cedex, France, +33 5 55 43 12 15, clement.polin@ch-esquirol-limoges.fr



ABSTRACT

Background : Repetitive behaviours (RB) are a well-known symptom of Alzheimer's disease; however, they have been little studied and have not been the subject of any specific literature review.

Objectives : To conduct a systematic review of all studies to document RBs in AD.

Methods: An extensive literature search combining five databases and a meta-analysis were conducted to investigate the frequency, nature and cognitive correlates of RBs in AD.

Results: Ten studies were included in the review. Seven studies out of ten investigated the frequency of RBs in patients with AD, which ranged from 52.3% to 87%. A meta-analysis showed an overall frequency of 66.3% (95% CI: 55.5; 77.1) of patients exhibiting RBs in AD, but important heterogeneity was observed between studies. Three studies investigated the predominant nature of RBs in AD. Verbal RBs, complex behavioural stereotypies and simple motor stereotypies have been identified to different degrees depending on the level of dementia. Most verbal RBs are underpinned by episodic memory impairment, while simple motor stereotypies and complex behavioural stereotypies are mostly underpinned by executive dysfunction.

Conclusion: The current review seems to suggest that there are two types of mechanisms underpinning RBs involved in AD. The first is observed especially in the mild stages of the disease and is mediated by episodic memory impairment. The second occurs later and is mediated by executive impairment. Additional studies should be conducted to improve the knowledge about RBs in AD and thus improve their management.

Systematic review registration number: PROSPERO 2022: CRD42022310027

KEYWORDS: Repetitive behaviours; Alzheimer's disease; systematic review; meta-analysis

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive deterioration of cognitive functions, generally beginning with episodic memory before extending to other functions. From a neuropathological point of view, two mechanisms have been implicated: the amyloidosis and tauopathy pathways, which are responsible for the brain atrophy observed in this disease [1, 2]. This atrophy generally begins in the medial temporal lobe regions, notably the hippocampus and entorhinal cortex, before spreading to the lateral temporal regions and then to the parietal and frontal brain regions [3]. From a behavioural perspective, behaviour and psychological symptoms associated with AD are frequent; they have been observed in 90.8% in a cohort of 1925 patients with AD [4]. Behaviour and psychological symptoms encompass a wide variety of symptoms [4], including repetitive behaviours (RBs) [5]. RBs refer to a wide range of disparate behavioural symptoms characterized by repetition, rigidity or inflexibility, and inappropriateness of non-functional behaviours [5]. These symptoms are not only present in this disease but can also be encountered in other neurologic and psychiatric disorders in which they are expressed differently depending on the underlying condition. They have been well documented in individuals with autism spectrum disorders and other neurodevelopmental disorders (for a review, see [6]), but also obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome, schizophrenia, and fronto-temporal dementia (FTD) [5]. Repetitive behaviours have been associated with dysfunction of the fronto-striatal circuit in Gilles de la Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, and fronto-temporal lobar degeneration [6, 7]. Depending on the clinical context, these behaviours range from stereotypic motor movements (scratching, tapping, tearing, picking) to vocalizations such as counting or making repetitive sounds, and verbal repetitions such as repetitive questions or statements [5]. RBs can also be elicited within the context of experimental sessions using

drawing [8, 9] and verbal fluency [10, 11, 12], in which they are observed in the form of perseverations. There have been no specific literature reviews on RBs in patients with AD; however, a review of the literature by Cipriani et al. [5], focusing more broadly on neurodegenerative diseases, concluded that RBs were the most burdensome behavioural symptoms for caregivers of patients with dementia [5]. In this review, a brief summary of data relating exclusively to AD showed that the prevalence of this symptomatology varied widely from one study to another and that there was no consensus on cognitive correlates associated with RBs: for example, it has been proposed that in dementia, repetitive questioning and actions could be secondary to either memory deficits or executive disorders. [5]. The objective of this review was to precisely determine the clinical symptoms of RBs in patients with AD, carry out a meta-analysis of their frequency in these patients, and examine the cognitive impairment that could account for RBs at the origin of discrepancies between studies.

MATERIALS AND METHODS

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [13] were used to conduct this review. The review was registered in PROSPERO on 24/10/2022 (ID=CRD42022310027). The study protocol is available at https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022310027. An extensive literature search based on Medline, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect and PsycInfo databases was performed using the following equation: (TITLE-ABS-KEY ("verbal repetition") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive behaviour") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotypic") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotypy") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive questioning") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive verbalization") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive phenomena")) AND

(TITLE-ABS-KEY ("alzheimer's disease")) AND NOT ALL ("transcranial") AND NOT ALL ("mice") AND NOT ALL ("autism") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")). The search was performed from 16/12/2021 to 27/01/2022 with an update on 1 May 2022.

Study selection

All articles identified by the search equations were saved, and duplicates were automatically deleted. Three independent investigators (CP, TG and EA) screened the titles and abstracts of articles using the Rayyan App for systematic reviews [14]. Review articles, case studies and studies that were not relevant (e.g., wrong study population, wrong outcome) or investigating the RBs within the context of experimental sessions were not included. For the studies that were selected, full-text articles were retrieved, and a second screening based on full article reading was independently conducted by the three investigators. For each article, the final screening deliberation was realized during meetings between CP, TG and EA to reach a consensus on inclusion or exclusion.

Data extraction

For included studies, data were extracted by CP and checked by the second investigator (TG). Information extracted was as follows: first author, year of publication, main aim of the study, study population, diagnostic criteria of AD used, AD severity, design of the study, sample size, RB definition, RB assessment, cognitive impairment assessment, mean age, main results, nature and frequency of RB, and factors used for adjustments.

Quality assessment

There is no gold standard for assessing methodological quality in cross-sectional studies. We chose to use the Newcastle–Ottawa Scale (NOS; [15]) adapted for cross-sectional studies. Three main components were evaluated: selection of the study sample, comparability of subjects in different outcome groups, and outcome and statistical tests used. The overall score ranges from 0 to 10 for cross-sectional studies. Scores obtained were categorized into four groups: articles with an overall score below 4, from 5 to 6, from 7 to 8 and from 9 to 10 were considered poor, medium, good and very good quality, respectively. Given that this tool is known to have moderate inter-rater reliability [16], a score was obtained for each article by consensus during meetings between CP, TG, and EA.

Statistical analysis

To proceed with meta-analysis, we recorded the effect sizes from the reviewed studies that were standardized mean differences in each case. The 95% confidence intervals (CIs) were calculated using random effects models. Heterogeneity of results across studies was assessed using the chi-square test and quantified using I-square statistics. Subgroup analyses were conducted to explore potential causes of heterogeneity. Statistical analyses were performed using RStudio (version 2022.12.0+353) [17].

RESULTS

Included studies

First, 226 records were identified through 5 electronic databases (Figure 1). Out of the 226 initial records, 180 records remained after exclusion of duplicates ($n = 46$). After title and abstract screening, 159 articles were excluded. Ten publications were eligible and included in the qualitative synthesis. Of note, one case study was not excluded from the present review due to the presence of a healthy control group [18].

Study characteristics

All ten studies included in the review were of cross-sectional design. The population of these studies included patients with AD only in most cases [18-24]; one study included AD, FTD and semantic dementia patients [25]; and one study included AD, FTD, PSP and Parkinson's disease dementia patients [26]. In two studies, only caregivers of AD patients were included [23, 27]. Information on study characteristics is presented in Table 1.

Diagnosis of AD and dementia severity tools

The diagnosis of Alzheimer's disease was based on NINCDS-ARDA criteria [28] in most studies [19-22, 24-26]. DSM-III-R criteria [29] were also used in one study [22]. In three studies, there was no description of the criteria used to screen AD patients [18, 23, 27]. Information on dementia severity was present in eight studies [19-26] and is presented in Table 2. This information was gathered from the Clinical Dementia Rating (CDR) [30] in three studies [19, 24, 25], while the Mini Mental State Examination (MMSE) [31] alone was used in three studies [20, 22, 26] and the

Global Deterioration Scale (GDS; [32]) was used in the study of Cullen et al. [21]. In the study of Reeve et al. [23], the severity of AD disease was based on a validated method in which an algorithm assigned each individual as having mild, moderate, or severe dementia using descriptions of symptoms reported by the caregivers on an online tool [33]. In two studies, no information on the level of dementia was available [18, 27].

Assessment methods for cognitive impairment

Cognitive assessment was identified in five studies of the review (Table 2). Three studies opted for a global cognitive assessment [19, 25, 26]. Kishimoto et al. [19] used the MMSE, the Frontal Assessment Battery, the latter permitting the assessment of some frontal and executive functions (FAB) [34], in addition to a nonstandardized episodic memory test. Nyatsanza et al. [25] used the MMSE with Addenbrooke's Cognitive Examination [35], which is an extension of the MMSE that adds tests of memory, language, and visuospatial function and includes verbal fluency tasks. In the study of Prioni et al. [26], cognitive impairment was investigated using the MMSE and the FAB, but their results will not be reported here, as these were obtained by mixing the results of different dementia groups. Two studies assessed patients' cognitive impairment using an extensive cognitive evaluation [21, 24]. In the study of Cullen et al. [21], general cognitive efficiency was assessed using the MMSE, episodic memory was assessed using the Wechsler Memory Scale (WMS-III) [36], and executive functions were evaluated with the Stroop Test [37], the Modified Card Sorting Test (MCST; [38]), the Trail Making Test (TMT; [39]), and the DEX questionnaire from the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery (BADS) [40]. Gleichgerricht et al. [24] used the backwards digit span from the WMS-III [36], the phonological fluency test [41], the TMT [39] and the MCST ([38]) in addition to the revised version of

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) [42]. In five studies, cognitive assessment of the patients was not investigated [18, 20, 22, 23, 27].

RB definition

For the purpose of clarity, we classified RBs described in the studies into three categories: simple motor stereotypies, complex behavioural stereotypies and verbal RBs, which are detailed in Table 3. Three ways of considering repetitive behaviour were observed in the studies of this review. In the first approach, multiple domains of RBs were considered. The latter included the three categories mentioned above, namely, simple motor stereotypies, complex behavioural stereotypies and verbal RBs [21, 22, 25-27]. In the second approach, studies focused on one domain of RBs: verbal RBs [18, 20, 23] or motor stereotypies [24]. Finally, in the last approach, only one specific subtype of verbal RB was considered, namely, repetitive questioning [19].

Assessment methods and tools used for screening RB

The screening of RBs differed in the number of outcome measures used in the studies of this review. In most of the studies, multiple separate outcome measures were used [18-21, 23-26], while a single and only dichotomous variable was used to screen for the presence or absence of RBs in two studies [22, 27]. Two methods for assessing RBs were observed in the studies of this review. Direct observation of RBs [18, 20] and/or indirect observation of RBs [19-27]. Direct observations of RBs were realized by counting the number of word or topic repetitions made by patients within a single phone conversation or on different days [18] or by video capture of repeating sounds, words, questions, statements/phrases, and stories/anecdotes made by patients during interviews [20]. However, in the latter, the results of direct observation were mixed with

the results of indirect observation. Regarding studies that did not make direct observations, indirect observations were always made from the caregiver's testimony, using questionnaires administered to them in most cases [19, 21-26]. These tools were usually modified behavioural questionnaires [19, 21, 22, 25]. A modified item of the Stereotypy Rating Inventory [43] was used by Kishimoto et al. [19] to evaluate a specific type of repetitive behaviour (repetitive questioning) in the same way that repetitive behaviour is evaluated in the SRI. A total score was obtained by multiplying frequency and severity [19]. The stereotypic and ritualistic behaviours subscale (SRB) was devised by Nyatsanza et al. [25] as an addendum to the existing 12 subscales of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [44]. The SRB was scored in the same way as the NPI, multiplying the frequency and the severity of this behaviour, and was added to the total NPI score. The proportion of each subtype of stereotypic and ritualistic behaviour, namely, the use of a stock phrase (verbal stereotypies), echolalia and/or verbal perseveration, rigid adherence to routines/rituals, preoccupation with counting, clock watching, repetitively pursuing the same leisure activities, hoarding or collecting obsessively, and repetitively eating the same food, was reported [25]. Cullen et al. [21] devised the Repetitive Behaviour Questionnaire, an adaptation of the Present Behavioural Examination [45] that assessed several types of repetitive behaviours, such as questions, statements and stories, searching, plucking, moving, mumbling, picking, garnering, paper-tearing, self-mutilation, grunting, rubbing objects, and utterances. Caregivers rated each item according to its increasing severity [21]. In the study of Hwang et al. [22], information about the presence or absence of repetitive behaviour was gathered from caregivers but also patients using a questionnaire adapted from the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) [46] with some modifications. Eight behavioural domains were assessed, of which one was "repetitive phenomena", defined as repeatedly putting on and removing clothing, opening

and closing drawers, insistent repetition of demands or questions and other repetitive, purposeless activity. However, these RBs were not separately quoted but were presented to the patient and his caregiver to illustrate what symptoms referred to repetitive phenomena and were used as a dichotomous variable (RBs are present or absent) [22]. In the study of Reeve et al. [23], caregivers assessed verbal repetition using an online questionnaire, SymptomGuide [47], which provided a standardized dementia-related symptoms inventory of 60 symptoms, including verbal repetition. Ten descriptors of verbal repetition behaviours were grouped into three categories: repetitive questions, repetitive statements and stories, and verbal perseveration. The proportion of each descriptor was reported. In two studies, standardized behavioural tools were used [24, 26]. Gleichgerricht et al. [24] used the Cambridge Behavioural Inventory (CBI) [48], which is an informant-based 81-item questionnaire that assesses thirteen functional/behavioural impairments, including one type of repetitive behaviour, namely, stereotypic and motor behaviour. Each item was rated on a scale from 0 to 4 depending on the frequency of each behaviour. The study of Prioni et al. [26] was the only study of the review that used a standardized tool that specifically addresses RBs, namely, the Stereotypy Rating Inventory (SRI) [43]. However, this tool does not assess an exhaustive range of RBs but focuses on stereotypies. Nonetheless, this tool permits the evaluation of 5 domains of stereotypies: eating and cooking, roaming, speaking, movements and daily rhythm. Each identified stereotypy was scored as the product of frequency and severity [26]. In two studies, the screening of these RBs was done qualitatively either during an interview with the patient and his caregiver when asked what dementia-related symptoms had the greatest impact on their daily lives [20] or when ascertained that the carers have in fact observed an RB in patients during the past two weeks prior to the investigation (RBs present or absent) [27].

Nature and frequency of RBs in AD

Seven studies reported the frequency of repetitive behaviours in patients with AD [19-23, 26, 27]. The frequency of patients exhibiting RB in AD varied from 52.3% [27] to 57.8% [26], 59% [19], 62.7% [22], 65.2% [23], 79% [20] and 87% [21] (Table 4).

Among the five studies that considered multidomain RBs [21, 22, 25-27], three used multiple outcome measures to characterize the predominant RB symptom in Alzheimer's disease [21, 25, 26]. They concluded that repetitive behaviours in this pathology were essentially of verbal modality [21, 25], except for the study of Prioni et al. [26], which did not conclude a preponderant RB more than another in AD. In the study of Cullen et al. [21], repetitive questions (68.5%) and statements/stories (61.1%) were the most common types of RB. Nyatsanza et al. [25] showed that RBs tended to be verbal stereotypies (21.4%) and echolalia and/or verbal perseveration (10.7%). In studies that focused on the verbal repetition domain [18, 20, 23], repetitive questions were the most common subtype of verbal repetition, followed by repetitive statements or stories (76% and 32%, respectively, in Cook et al. [20] versus 90.8% and 60.1%, respectively, in Reeve et al. [23]. Yamada et al. [18] made direct observations of verbal repetition in their patients, and atypical repetition in two conversations was found to be the best linguistic indicator to discriminate AD from healthy controls (AUC=0.91; effect size of -1.76, 95% CI -2.15 to -1.36).

Dementia severity and RBs

The AD populations of the studies included in this review were mild [24]; mild and moderate in two distinct groups [19]; mild to moderate mixed [20, 21, 26]; mild, moderate and severe in three distinct groups [22]; and mild, moderate and severe mixed [23, 25]. Several studies examined the link between RB and the level of dementia. Cullen et al. [21] showed that repetitive questions were

predicted by high MMSE scores, and Cook et al. [20] showed that patients who exhibited repetitive statements or stories were more likely to have mild AD than moderate AD. Prioni et al. [26] also showed that low scores on the MMSE were related to a greater probability of having RBs, but this result was obtained by mixing the results of different neurodegenerative disease groups. Reeve et al. [23] also showed that verbal RBs were significantly more frequently reported in mild AD than in moderate and severe AD. Conversely, a strong positive correlation was found between the RB score and the level of dementia in AD in the study of Nyatsanza et al. [25], while no correlation between RBs and MMSE was found in the studies of Gleichgerrcht et al. [24], Kishimoto et al. [19] and Hwang et al. [22].

Cognitive correlates of RBs in AD

Four studies investigated the cognitive correlates of RBs in AD [19, 21, 24, 25]. Kishimoto et al. [19] and Cullen et al. [21] showed a negative correlation between memory performance and RBs. Cullen et al. [21] also showed that repetitive statements/stories were predicted by dysexecutive impairment. Gleichgerrcht et al. [24] found an association between executive impairment and the frequency of stereotypies and repetitive motor behaviour. No relationship was found between cognitive impairment and RBs in AD in the study of Nyatsanza et al. [25]. In two studies that did not investigate the cognitive correlates of this phenomenon, memory impairment was proposed as an explanation of this behavioural disturbance [18, 20], while the stuck-in-set perseveration hypothesis was also suggested [20]. Confounding factors such as age, gender, duration of illness, level of cognitive impairment, level of depression, anxiety and level of dementia were considered in three studies [21, 25, 26].

Quality assessment (NOS scores)

Overall, regarding the NOS quotation, studies were of medium quality. NOS scores ranged from 1/10 to 6/10. Several deficiencies were observed, such as the choice of sample size that was never justified in the studies, nor were the characteristics of the nonrespondent samples. Moreover, controlling for confounding factors was mostly not realized and was present in only three studies [21, 25, 26]. Finally, descriptions of the sampling strategy were often absent [18, 19, 21, 24-27].

Overall meta-analysis based on the frequency of RBs in AD

A meta-analysis of the frequency of RBs in AD based on 7 studies was performed (Figure 2). The overall frequency of RBs in a broad range definition (simple motor stereotypies, complex behavioural stereotypies, verbal RBs) was 66.3% of patients with AD (95% CI: 55.5; 77.1). There was significant heterogeneity among studies ($I^2 = 82\%$, $p < 0.01$).

Subgroup meta-analysis of RBs in AD based on quality assessment

We also conducted additional analysis based on quality assessment to explore heterogeneity (Figure 3). Two groups were set up, the first including four studies with a quality score inferior to 6 and the second including three studies with a quality score of 6 or higher. The studies with a lower quality score were associated with a frequency of 59.5% of patients with AD who exhibited RBs (95% CI: 50.4; 68.6), whereas the studies with a higher quality score were associated with a frequency of 75.5% (95% CI: 48.0; 103.1). The quality of the studies partially explained the heterogeneity (residual heterogeneity $I^2 = 66\%$). A difference between subgroups was found ($\text{Chi}^2 = 5.25$, $\text{df} = 1$, $p = 0.02$).

DISCUSSION

This review aimed to identify the studies that investigated the frequency of RBs in AD, the nature of RBs and their cognitive correlates. Astonishingly, few studies were interested in a phenomenon that concerns more than half of patients with AD. Even the previous review of the literature in the more general field of dementia [5] sheds little light on our understanding of this symptomatology and its associated mechanisms in AD. In our review, only ten publications (all cross-sectional studies) were identified. Of these, seven studies reported the frequency of RBs in patients with AD [19-23, 26, 27]. Three studies sought to identify the predominant RB symptom in Alzheimer's disease [21, 25, 26], and five studies investigated the cognitive correlates of RBs in AD [19, 21, 22, 24, 25].

Frequency, nature and cognitive correlates of RBs in AD

The frequency of RBs in patients with AD ranges from 52.3% to 87% [19-23, 26, 27]. We performed a meta-analysis of frequency based on these seven studies and showed a frequency of 66.3% (95% CI: 55.5; 77.1) with considerable heterogeneity ($I^2=82\%$). Based on quality studies, we performed a subgroup meta-analysis that showed a greater frequency of RBs in AD patients in studies with better quality (75.5%) than in studies with lower quality (59.5%). This systematic review highlights a predominantly verbal RB pattern [18, 20, 21, 23, 25] characterized mainly by repetitive questioning [19-21, 23], followed by repetitive statements/stories, which occurred most often in the mild stages of AD [20, 21, 23]. Repetitive questioning has been associated with poor memory performance [19, 21] and repetitive statements/stories with executive impairment [21]. Other RBs, such as simple motor stereotypies, were also reported in patients with AD [24, 26] and were associated with executive impairment in the study of Gleichgerrcht et al. [24]. Complex

behavioural stereotypies have also been observed in the study of Nyatsanza et al. [25] and were associated with AD severity. The synthesis of all these studies shows that RBs seem to appear in the mild stages of AD and are predominantly characterized by repetitive questioning and repetitive stories/statements. As the common clinical phenotype of AD is characterized by an early significant and progressive episodic memory deficit [2], it seems highly plausible that repetitive questioning that Ready et al. [49] have called “amnesic behaviours” are related to memory impairment. Consistent with this assertion, Pekkala et al. [12] and Traykov et al. [50] have shown, in the context of experimental sessions, that perseverations encountered in mild AD were more of the recurrent type, i.e., perseverations underpinned by episodic memory impairment [51]. We have observed that as the disease progresses, the expression of the repetitive phenomenon evolves, and complex behavioural stereotypies, simple motor stereotypies, echolalia, and verbal stereotypies/perseverations are likely to appear and gradually replace amnesic behaviours. In fluency task paradigms, this phenomenon was also observed as evolved perseverations depending on the level of dementia [12]. Executive impairment likely underpins the evolution of the symptomatology, as it is well known that dementia progression is followed by or associated with other cognitive impairments, such as executive dysfunction [2]. Furthermore, executive impairment has been linked with simple motor stereotypies [21, 24] and a positive correlation was found between stereotypic behaviours and cognitive decline [25]. However, one study did not confirm our hypothesis. In the study of Cullen et al. [21], repetitive statements or stories have been linked with executive impairment in the mild stages of AD. It seems that the level of dementia in these patients may not be so mild if they had executive disorders from the outset. Finally, if we have a look at studies made in the context of experimental sessions, perseverations were significantly more prevalent in moderate to severe AD than in mild AD, and were correlated with

executive impairment [8]. In summary, we propose that there are two distinct pathological mechanisms underlying RBs: first, the hippocampal-mediated memory impairment observed in AD [2] could be the mechanism that leads RBs to appear in the mild stages of AD. At this stage of the disease, they are predominantly characterized by repetitive questioning and repetitive stories/statements (amnesic RBs) [20, 21, 23]. We believe that episodic memory impairment no longer enables individuals to retain or update their goals and plans and that it fails to record what is happening online, leading to the repetition of behaviours when a previously encountered stimulus is encountered again. For example, an individual with mild AD who is concerned about organising his day may consult his diary several times because he has forgotten that he has already done so. In this case, the need to get organised is an internal stimulus that will trigger the behaviour “consult my diary” several times in the absence of memories, which is the RB. In this sense, the impairment is not in the response but in the processing of the stimulus, which leads to an inappropriate response. At this stage of the disease, dysexecutive RBs are generally absent but as the disease progresses, cognitive impairment extends to functions other than memory, and executive functions are in turn affected [2]. This is where a second mechanism responsible for a distinct symptomatology comes into play, in which other RBs may appear (fronto-striatal RBs) in the form of complex behavioural stereotypies, simple motor stereotypies, echolalia, and verbal stereotypies/perseverations [24-26]. These behaviours probably result in either inappropriate repetition of the goal or motor repetitions without pursuing a goal and have been linked to damage to fronto-striatal circuits (for a review, see [5], [6]). This mechanism seems to take precedence over amnesic RBs which seem to diminish gradually as the disease progresses [20, 23, 26]. Finally, the studies reviewed here did not suggest any explanation for the absence of RBs in a

significant proportion of patients with AD. To address this issue, a better description of these patients, particularly at the cognitive level, is required.

Potentially influencing methodological limitations (meta-analysis)

Considerable heterogeneity has been observed while estimating the frequency of RBs in AD. Several reasons could have led to the latter. First, the studies identified in this review were of medium quality. Subgroup meta-analysis showed a significant impact of the quality study, with a lower frequency of RB reported in lower quality studies (frequency: 59.5%, 95% CI: 50.4; 68.6) compared with higher quality studies (frequency: 75.5%; 95% CI: 48.0; 103.1). Second, RBs have not been studied on the same level. Only three studies in this review that reported the frequency of RBs had taken into account a broad - but not exhaustive - range of RBs with separate outcome measures [21, 25, 26]. In the other studies that have looked at the frequency of RBs, either a specific domain [18, 20, 23] or specific symptoms [19] of RBs were the matter of interest. Third, the tools used to screen for these symptoms were different in each study reviewed here. The only standardized tool identified in the studies of the present review is the SRI in the study of Prioni et al. [26], but this tool only assesses subtypes of stereotypies and does not account for other types of RBs, such as repetitive questioning or repetitive statements/stories. As described above, the other studies used modified or adapted tools to screen for RBs, reflecting the absence of a dedicated and standardized tool to screen RBs in a comprehensive manner. Consistent with this last observation, the difference in the number of outcome measures could also account for the heterogeneity of the frequency observed in the studies. However, the screening sensitivity is likely not the same depending on whether one or several separate outcome measures are used, and we can expect it to be worse in the first case. Finally, the last reason that could account for the

heterogeneity of the RB frequency in AD is the heterogeneity of dementia severity observed in the studies. Patients ranged from mild to severe dementia and were either placed in separate groups or mixed together. As certain studies have shown, dementia severity is related to the frequency of RBs, and in particular, a low level of dementia is associated with greater levels of verbal RBs [20, 21, 23].

CONCLUSION

The limited number of studies included in the review and their methodological differences do not permit us to draw a definitive conclusion about the nature, frequency, and cognitive correlates of RBs in AD. Of the observed methodological limitations, there is an obvious need for a standardized and comprehensive tool dedicated to the specific evaluation of RBs. Moreover, a more extensive cognitive exploration of patients would allow for a better definition of cognitive correlates of RBs in AD. However, despite these limitations, our review and meta-analysis seem to suggest that RBs are present in 66.3% (95% CI: 55.5; 77.1) of patients with AD. It is unclear why a significant proportion of the patients do not exhibit these symptoms. However, when present, there appear to be two distinct mechanisms responsible for two types of RBs. A first mechanism seems to occur especially in the mild stages of the disease, which would be responsible for RBs of verbal modality in the form of repetitive questioning and would be underpinned by episodic memory impairment (amnestic RBs). As the disease evolves, a second mechanism would occur, responsible for complex behavioural stereotypies, simple motor stereotypies, echolalia, and verbal perseverations, which would appear later and gradually replace amnestic RBs. This second mechanism is likely to be linked to the executive dysfunction (fronto-striatal RBs). This field of research is surprisingly underexplored, even though these symptoms concern more than half of the patients with AD and

are considered by caregivers to be the most burdensome of the behavioural symptoms. A better understanding of these behaviours requires more studies on the subject, which could lead to improved management and quality of life of patients affected by this symptomatology and their caregivers.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors have no acknowledgments to report.

FUNDING: The authors have no funding to report.

CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest to report.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data supporting the findings of this study are available within the article and/or its supplementary material.

REFERENCES

- [1] Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H (2006) CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* **129**, 3035–3041.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2010) Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology* **9**, 1118–1127.
- [3] Fewster PH, Griffin-Brooks S, MacGregor J, Ojalvo-Rose E, Ball MJ (1991) A Topographical Pathway by Which Histopathological Lesions Disseminate through the Brain of Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia* **2**, 121–132.
- [4] Laganà V, Bruno F, Altomari N, Bruni G, Smirne N, Curcio S, et al. (2022) Neuropsychiatric or Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): focus on prevalence and natural history in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology* **13**, 832199.
- [5] Cipriani G, Vedovello M, Ulivi M, Nuti A, Lucetti C (2013) Repetitive and stereotypic phenomena and dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* **28**, 223-227.
- [6] Langen M, Durston S, Kas MJH, van Engeland H, Staal WG (2011) The neurobiology of repetitive behavior: ...and men. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **35**, 356–365.
- [7] Josephs KA, Whitwell JL, Jack CR (2008) Anatomic correlates of stereotypies in frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of Aging* **29**, 1859–1863.

- [8] De Lucia N, Grossi D, Trojano L (2015) The genesis of graphic perseverations in alzheimer's disease and vascular dementia. *Clin Neuropsychol* **29**, 924-937.
- [9] Ryan J, MCGowan J, Mccaffrey N, Ryan G, Zandi T, Brannigan G (1995) Graphomotor Perseveration and Wandering in Alzheimers-Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **8**, 209–212.
- [10] Bayles KA, Tomoeda CK, McKnight PE, Helm-Estabrooks N, Hawley JN (2004) Verbal perseveration in individuals with alzheimer's disease. *Semin Speech Lang* **25**, 335-347.
- [11] Lozachmeur M, Gallouj K, El Haj M (2019) Repetitive verbalization in Alzheimer's disease. *Aphasiology* **33**, 1083-1094.
- [12] Pekkala S, Albert ML, Spiro A, Erkinjuntti T (2008) Perseveration in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**, 109–114.
- [13] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* **151**, 264-269.
- [14] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* **5**, 210.
- [15] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2000) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Retrieved from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [16] Moskalewicz A, Oremus M. (2020) No clear choice between Newcastle–Ottawa Scale and Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies to assess methodological quality in cross-sectional studies of health-related quality of life and breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology* **120**, 94-103.

- [17] Viechtbauer W (2010) Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* **36**, 1-48.
- [18] Yamada Y, Shinkawa K, Shimmei K (2020) Atypical repetition in daily conversation on different days for detecting alzheimer disease: evaluation of phone-call data from regular monitoring service. *JMIR Ment Health* **7**, e16790.
- [19] Kishimoto Y, Terada S, Sato S, Yoshida H, Honda H, Takeda N, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S (2010) Repetitive questioning behavior in Alzheimer's disease: relationship to regional cerebral blood flow. *Psychiatry Res Neuroimaging* **184**, 151-156.
- [20] Cook C, Fay S, Rockwood K (2009) Verbal repetition in people with mild-to-moderate alzheimer disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **23**, 146-151.
- [21] Cullen B, Coen RF, Lynch CA, Cunningham CJ, Coakley D, Robertson IH, Lawlor BA (2005) Repetitive behaviour in Alzheimer's disease: description, correlates and functions. *Int J Geriatr Psychiatry* **20**, 686-693.
- [22] Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ, Liu KM (1997) Behavioural disturbances in psychiatric inpatients with dementia of the Alzheimer's type in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* **12**, 902-906.
- [23] Reeve E, Molin P, Hui A, Rockwood K (2017) Exploration of verbal repetition in people with dementia using an online symptom-tracking tool. *Int Psychogeriatr* **29**, 959-966.
- [24] Gleichgerrcht E, Chade A, Torralva T, Roca M, Manes F (2011) Comparing the neuropsychiatric profile of patients with alzheimer disease who present spared versus impaired executive functioning. *Curr Gerontol Geriatr Res* **2011**, 514059.

- [25] Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, Lough S, Dawson K, Hodges JR (2003) A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**, 1398-1402.
- [26] Prioni S, Fetoni V, Barocco F, Redaelli V, Falcone C, Soliveri P, Tagliavini F, Scaglioni A, Caffarra P, Concarì L, Gardini S, Girotti F (2012) Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *J Neurol* **259**, 2452-2459.
- [27] Wang CJ, Pai MC, Hsiao HS, Wang JJ (2015) The investigation and comparison of the underlying needs of common disruptive behaviours in patients with Alzheimer's disease. *Scand J Caring Sci* **29**, 769-775.
- [28] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology* **34**, 939-939.
- [29] American Psychiatric Association (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn, Revised (DSM-III-R)*, American Psychiatric Association, Washington, DC.
- [30] Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**, 566-572.
- [31] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [32] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* **139**, 1136-1139.

- [33] Rockwood K, Richard M, Leibman C, Mucha L, Mitnitski A (2013) Staging dementia from symptom profiles on a care partner website. *J Med Internet Res* **15**, e145.
- [34] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* **55**, 1621-1626.
- [35] Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR (2000) A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* **55**, 1613-1620.
- [36] Wechsler D (1997) *WMS-III: Wechsler Memory Scale Administration and Scoring Manual*, Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [37] Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* **18**, 643-662.
- [38] Nelson HE (1976) A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* **12**, 313-324.
- [39] Reitan RM (1958) Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Ski* **8**, 271-276.
- [40] Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ (1996) *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*, Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds.
- [41] Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS (2004) *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press, Oxford, USA.
- [42] Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR (2006) The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* **21**, 1078-1085.

- [43] Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuoka T, Komori K, Tanabe H (2002) The stereotypy rating inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res* **110**, 175-187.
- [44] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2308.
- [45] Hope T, Fairburn CG (1992) The present behavioural examination (PBE): the development of an interview to measure current behavioural abnormalities. *Psychol Med* **22**, 223-230.
- [46] Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Salob S, Steinberg G, Shulman E, Ferris SH, Georgotas A (1987) BEHAVE-AD: a clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in alzheimer's disease. In *Alzheimer's Disease: Problems, Prospects, and Perspectives*, Altman HJ, Springer US, Boston, MA, 1-16.
- [47] Rockwood K (2010) An individualized approach to tracking and treating alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* **88**, 446-449.
- [48] Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR (2000) Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 178-186.
- [49] Ready RE, Ott BR, Grace J (2003) Amnestic behavior in dementia: symptoms to assist in early detection and diagnosis. *J Am Geriatr Soc* **51**, 32-37.

- [50] Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smagghe A, Rigaud AS (2005) Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* **229**, 75-79.
- [51] Sandson J, Albert ML (1987) Perseveration in behavioral neurology. *Neurology* **37**, 1736.

TABLES

Table 1. Characteristics of the studies included in the review (NP = Not presented; AD = Alzheimer's disease; HC = healthy controls; CS = cross-sectional; FTD = frontotemporal dementia; progressive supranuclear palsy = PSP; Parkinson's disease = PD)

Author, year	Diagnostic for AD	Criteria	Main aim of the study	Study population	Study Design	Sample size (% female)	Mean age
Yamada et al., 2020 [18]	NP		To identify linguistic characteristics that can differentiate AD from healthy controls (HC)	AD vs. HC	CS	N = 2 (100%)	84
Kishimoto et al., 2010 [19]	NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease,		To investigate the relationship between repeated questioning behaviour and regional cerebral blood flow in AD	Patients with AD	CS	N = 58 (68.9%)	76.3
Cook et al., 2009 [20]	Clinical Dementia Rating		To characterize the nature of verbal repetition and its correlates in AD	Patients with AD	CS	N = 130 (63%)	77
Cullen et al., 2005 [21]	NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease		To investigate cognitive and mood differences between patients with and without repetitive behaviours, and to identify themes of these repetitions in AD	Patients with AD	CS	N = 54 (63%)	78.2
Hwang et al., 1997 [22]	NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease		To explore behavioural disturbances in AD patients	Patients with AD	CS	N = 75 (34.7%)	74.3
Nyatsanza et al., 2003 [25]	DSM-III and NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease		To document the prevalence and pattern of stereotypic behaviour in patients with AD versus frontal and temporal variants of FTD	Patients with AD, FTD and SD	CS	N = 28 (50%)	61
Reeve et al., 2017 [23]	NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease		To track verbal repetition using an online tool in AD versus other dementias	Caregivers of AD patients	CS	N = 572 (%NP)	NP
Wang et al., 2015 [27]	NP		The carers perception of the underlying needs of disruptive behaviours in patients with AD	Caregivers of AD patients	CS	N = 65 (67.7%)	81.25
Prioni et al., 2012 [26]	NP		To investigate stereotypy frequency and type in patients with dementia	FTD, AD, PSP, PD	CS	N = 45 (57.8%)	75
Gleichgerrcht et al., 2011 [24]	NINCDS-ARDA criteria for probable Alzheimer's disease		To evaluate the frequency of neuropsychiatric symptoms in patients with early AD who present with impaired executive functioning versus spared executive functioning	AD	CS	N = 30 (53%)	77

Table 2. Definition and assessments of repetitive behaviours and cognitive impairment (NP = Not Presented)

Author and year	Assessment of dementia severity	of	Assessment of cognitive impairment	Repetitive Behaviour Definition	Repetitive Behaviour Assessment	AD Severity
Yamada et al. (2020) [18]	None		None	Repetition of words or topics	Word and topic repetition across different conversations from the text data of two phone calls	NP
Kishimoto et al. (2010) [19]	Clinical Dementia Rating (CDR)		The Mini Mental State Examination (MMSE), the frontal assessment battery (FAB)	Asking the same questions repeatedly	Interview of the carer, on the model of the Stereotypy Rating Inventory	Mild, moderate
Cook et al. (2009) [20]	Mini Mental State Examination (MMSE)		None	Repetitive questions, repetitive statements/stories, repetitive talk on a topic, repetitive words	Verbal repetitions captured during semi structured, open-ended interviews that were recorded on video	Mild-to-moderate
Cullen et al. (2005) [21]	Global Deterioration Scale (GDS)		MMSE, WMS-III,TMT, Stroop test, MCST	Questions, statements/stories, searching, plucking, moving, mumbling, picking, garnering, paper-tearing, self-mutilation, grunting, rubbing objects, utterances	Present Behavioural Examination	Mild-to-moderate
Hwang et al. (1997) [22]	Mini Mental State Examination (MMSE)		None	Repeatedly putting on and removing clothing, opening and closing drawers, insistent repeating of demands or questions and other repetitive, purposeless activity	Checklist adapted from the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)	Mild (8), moderate (27), severe (40)
Nyatsanza et al. (2003) [25]	Clinical Dementia Rating (CDR)		MMSE, Addenbrooke's Cognitive Examination	Verbal stereotypies, echolalia, verbal perseveration, rigid adherence to routines/rituals, preoccupation with counting, clock watching, repetitively pursuing the same leisure activities, hoarding or collecting obsessively, repetitively eating the same food	Stereotypic and ritualistic behaviours subscale devised by the authors as an addendum to the NPI	Mild, moderate, severe
Reeve et al. (2017) [23]	Staging algorithm that used descriptions of symptoms reported by the caregivers on an online tool		None	Repetitive questioning, repetitive statements and stories, verbal perseveration	Online (« SymptomGuide » questionnaire on DementiaGuide.com)	Mild, moderate, severe
Wang et al. (2015) [27]	None		None	Repeating a sound, a word, a question or an action	Statement that the carers have in fact observed the RBs during the past two weeks (dichotomous variable: RBs are present or absent)	NP
Prioni et al. (2012) [26]	Mini Mental State Examination (MMSE)		MMSE, Frontal Assessment Battery	Stereotypic behaviours (eating and cooking, roaming, speaking, movements and daily rhythm)	Stereotypy Rating Inventory	Mild to moderate
Gleichgerricht et al. (2011) [24]	Clinical Dementia Rating (CDR)		Addenbrooke's Cognitive Examination, backwards digit span, phonological fluency, TMTB, MCST	Stereotypic and motor behaviour	Frequency of RBs using the CBI	Mild

Table 3. Classification of RBs observed in the studies of the review

Simple motor stereotypies	Complex behavioural stereotypies	Verbal RBs		
<ul style="list-style-type: none"> - plucking, picking, garnering, paper-tearing, self-mutilation, rubbing objects [21] - rubbing the knees, clapping, touching, sitting, collecting [26] - stereotypic and motor behaviour [24] 	<ul style="list-style-type: none"> - rigid adherence to routines/rituals, preoccupation with counting, clock watching, repetitively pursuing the same leisure activities, hoarding or collecting obsessively, repetitively eating the same food [25] - repeatedly putting on and removing clothing, opening and closing drawers [22] - repetitively eating and cooking, repetitive wandering, strictly fixed daily rhythm [26] - searching, moving objects [21] 	<ul style="list-style-type: none"> Repetitive questioning -asking repeatedly the same question about events in the recent past, about known upcoming events, about unknown or generic upcoming events, about the current date or time, about the location of items or people [20] -insistent repeating of demands or questions [22] -asking the same questions repeatedly [19] -asks repeatedly about upcoming events or appointments, about the time of day or date, about things that have already happened, about whether something was done, or repeat the same question [23] 	<ul style="list-style-type: none"> Repetitive statements/stories/topics -repeating stories from their recent past or from their more distant past, repeating statements regarding immediate or current events, or upcoming events, making habitual statements, repetitive talk on a topic [20] - tell the same story repeatedly [26] -tells a story more than once during a single conversation, tells the same story at successive encounters with others, tells stories/information despite being told he or she is repeating, tells new information that they have learned multiple times a day [23] -topic repetition across different conversations [18] 	<ul style="list-style-type: none"> Echolalia/verbal stereotypies/verbal perseverations -repeating single words [20] -utterances, grunting, mumbling [21] -echolalia and/or verbal perseveration, the use of a stock phrase [25] -saying the same words or sentence repeatedly [26] -saying the same word/phrase over and over [23] -word repetition in a single conversation [18]

Table 4. Main results of studies included in the review

Author and year	Main results	Nature of RBs in AD	Frequency of RBs	Controlled factors	NOS score
Yamada et al., 2020 [18]	Atypical repetition in two conversations is the best linguistic indicator to discriminate AD from healthy controls (AUC=0.91; effect size of -1.76, 95% CI -2.15 to -1.36) Atypical repetition was linked to memory impairment	Word and topic repetition in two conversations	NP	NP	1/10
Kishimoto et al., 2010 [19]	Repetitive questioning behaviour was negatively correlated with scores of the memory test ($\rho = -0.292$; $p < .05$)	Not investigated	59%	NP	3/10
Cook et al., 2009 [20]	Most patients (76/100) repeated questions (usually about upcoming events); fewer (32/100) patients repeated statements/stories. Patients who exhibited repetitive stories/statements were more likely to have mild dementia ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.01$)	Repetitive questions, repetitive statements/stories	79%	NP	6/10
Cullen et al., 2005 [21]	Repetitive questions were predicted by high MMSE score ($p = 0.013$), low immediate list recall score ($p = 0.013$) and female gender ($p = 0.004$). Repetitive statements/stories were predicted by dysexecutiveness ($p = 0.003$) and younger age ($p = 0.016$).	Repetitive questions, Repetitive statements/stories	87%	Age, gender, duration of illness, MMSE, Cornell depression and anxiety scores	6/10
Hwang et al., 1997 [22]	Repetitive phenomena were observed in 62.5% patients with mild MMSE, 55.6% patients with moderate MMSE, 67.5% patients with severe MMSE	Not investigated	62.7%	NP	6/10
Nyatsanza et al., 2003 [25]	Expression of repetitive behaviour in AD is different than FTD: in AD, only verbal stereotypies or echolalia are observed. No association was observed between the SRB subscale score and ACE score and MMSE score	Verbal stereotypies or echolalia	NP	Age, sex ratio, MMSE, ACE, CDR	6/10
Reeve et al., 2017 [23]	Verbal repetition was more often reported by the carers in AD than in other dementias (373/572; 65.2%, 76/256; 29.7%, $p < .001$). Verbal repetition was targeted significantly more in patients with mild AD than moderate and severe AD groups ($p < 0.001$)	Repetitive questions, repetitive statements and stories, and verbal perseveration	65.2%	NP	3/10
Wang et al., 2015 [27]	The repetitive behaviours are perceived for carers as a desire for psychological security and a sense of belonging, to connect with outside world	Not investigated	52.3%	NP	1/10
Prioni et al., 2012 [26]	AD patients had fewer stereotypies than the other groups	Motor stereotypies	57.8%	age, education, illness duration, autonomy,	3/10
Gleichgerrcht et al., 2011 [24]	AD patients with impaired executive functioning exhibited more stereotypies and repetitive motor behaviour than AD patients with spared executive functioning ($U=60.5, P=.024$)	Not investigated	NP	NP	3/10

32

33

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart

Figure 2. Meta-analysis based on the frequency of RB in AD

Figure 3. Subgroup meta-analysis of RBs in AD based on quality assessment

FIGURES

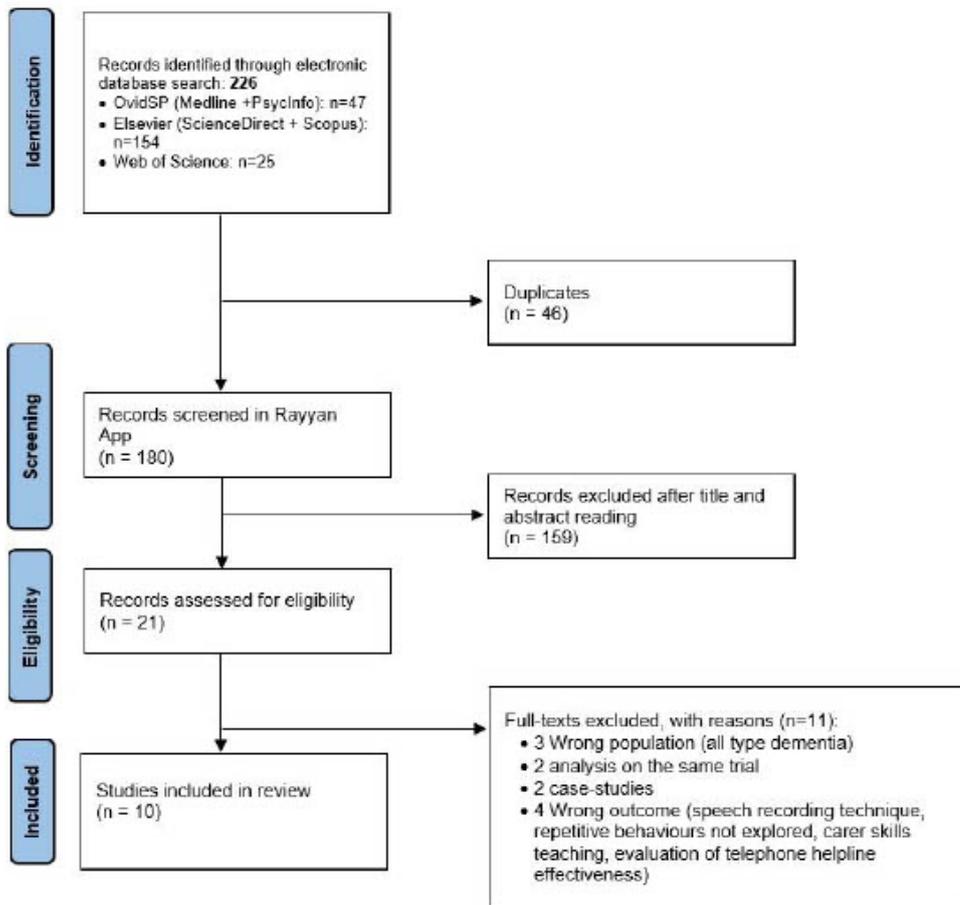


Figure 1

Study	TE	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kishimoto et al. [19]	58.6	6.4670	12.9%	58.6 [45.9; 71.3]
Cook et al. [20]	76.9	3.6953	15.9%	76.9 [69.7; 84.2]
Cullen et al. [21]	85.5	4.7539	14.8%	85.5 [76.1; 94.8]
Hwang et al. [22]	62.7	5.5852	13.9%	62.7 [51.7; 73.6]
Prioni et al. [26]	57.8	7.3628	11.9%	57.8 [43.3; 72.2]
Reeve et al. [23]	65.2	1.9915	17.3%	65.2 [61.3; 69.1]
Wang et al. [27]	52.3	6.1951	13.2%	52.3 [40.2; 64.4]
Total (95% CI)			100.0%	66.3 [55.5; 77.1]

Heterogeneity: Tau² = 108.8389; Chi² = 32.48, df = 6 (P < 0.01); I² = 82%

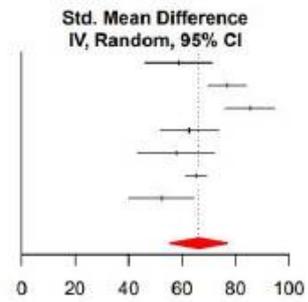


Figure 2

Study or Subgroup	TE	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
NOS < 6				
Kishimoto et al. [19]	58.6	6.4670	12.9%	58.6 [45.9; 71.3]
Prioni et al. [26]	57.8	7.3628	11.9%	57.8 [43.3; 72.2]
Reeve et al. [23]	65.2	1.9915	17.3%	65.2 [61.3; 69.1]
Wang et al. [27]	52.3	6.1951	13.2%	52.3 [40.2; 64.4]
Total (95% CI)			55.4%	59.5 [50.4; 68.6]
Heterogeneity: $\tau^2 = 47.7505$; $\text{Chi}^2 = 5.15$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.16$); $I^2 = 42\%$				
NOS ≥ 6				
Cook et al. [20]	76.9	3.6953	15.9%	76.9 [69.7; 84.2]
Cullen et al. [21]	85.5	4.7539	14.8%	85.5 [76.1; 94.8]
Hwang et al. [22]	62.7	5.5852	13.9%	62.7 [51.7; 73.6]
Total (95% CI)			44.6%	75.5 [48.0; 103.1]
Heterogeneity: $\tau^2 = 47.7505$; $\text{Chi}^2 = 9.69$, $\text{df} = 2$ ($P < 0.01$); $I^2 = 79\%$				
Total (95% CI)			100.0%	66.3 [55.5; 77.1]
Heterogeneity: $\tau^2 = 108.8389$; $\text{Chi}^2 = 32.48$, $\text{df} = 6$ ($P < 0.01$); $I^2 = 82\%$				
Residual heterogeneity: $\tau^2 = 47.7505$; $\text{Chi}^2 = 14.85$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.01$); $I^2 = 66\%$				
Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 5.25$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.02$)				

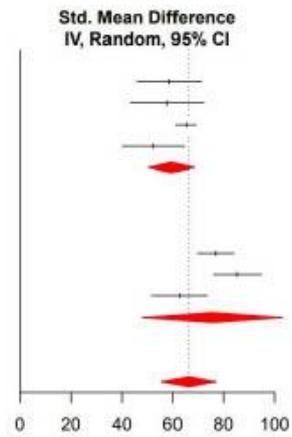


Figure 3

III.2. Etude 2 : Relation entre mémoire sémantique et mémoire épisodique : étude d'un cas d'amnésie antérograde sévère

ARTICLE N°2

The relationship between semantic and episodic memory: Evidence from a case of severe anterograde amnesia

Clément Polin, Aurélie Lacroix, Claire Boutet, Fabien Schneider, Leslie Cartz-Piver, Cécile Diebolt, Jean-Pierre Clément, Benjamin Calvet

Publication :

- Cognitive Neuropsychology (*IF 2021 = 3.750*)
- DOI : 10.1080/02643294.2023.2250532

Communication orale :

- **Polin C.**, Lacroix A., Boutet C., Schneider F., Cartz-Piver L., Diebolt C., Clément J.P., Calvet C. (2020) Acquisition d'informations sémantiques chez un patient présentant une amnésie antérograde sévère. *5ième Journée ALIENOR, Rencontre des Consultations Mémoire de la Nouvelle-Aquitaine*. Limoges

Collaboration :

- CMRR du Limousin, CH Esquirol
- Inserm U1094 IRD U270 EpiMaCT
- CHU de Saint-Etienne

Niveau de participation : création du protocole de recherche, passation des tests et recueil des données, participation à l'analyse statistique, rédaction de l'article

Description du travail :

Certaines études de cas impliquant des sujets amnésiques ont exercé une influence significative dans le domaine des neurosciences cognitives, en raison de la singularité et de la spécificité de leurs troubles cognitifs. Des cas emblématiques tels que le patient H.M. (Scoville et Milner, 1957), le patient K.C. (Tulving et Markowitsch, 1988), ainsi que le patient Jon (Vargha-Khadem et al., 1997), ont substantiellement enrichi notre compréhension des mécanismes sous-jacents à la mémoire épisodique. Dans le cadre de mes fonctions au Centre de Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), une opportunité inédite s'est présentée sous la forme d'un patient manifestant de telles caractéristiques cognitives. Ce patient, par la singularité de ses troubles, a suscité de nombreux questionnements sur son fonctionnement cognitif et notamment mnésique, ce qui nous a naturellement amené à conceptualiser et mettre en œuvre une étude de cas, laquelle représente non seulement ma première contribution en tant que coordonnateur et investigateur principal d'un protocole de recherche, mais marque également le début de mes travaux doctoraux. Bien que l'objectif principal de cette étude puisse, à première vue, paraître tangentiel par rapport à la thématique centrale de la thèse, l'exploration exhaustive des capacités atypiques de ce patient nous a paru nécessaire. Ainsi, nous avons souhaité placer au premier plan l'évaluation de ses capacités à acquérir de nouvelles informations sémantiques, car ces dernières nous paraissaient tout à fait singulières et permettaient de fournir des éclairages inédits sur les questions encore non résolues relatives à l'interaction entre les systèmes de mémoire épisodique et sémantique lors du processus d'encodage. Nous verrons dans la discussion générale de la thèse que la comparaison de ses capacités d'apprentissage sémantiques avec d'autres patients amnésiques permet de mieux comprendre les mécanismes responsables des CR. L'objectif secondaire de la présente étude est donc l'examen des CR de ce patient, description non

moins importante que ses capacités à apprendre de nouvelles informations car comme nous l'avons vu, il n'existe à notre connaissance que 3 études portant sur le sujet dans l'AA non-dégénérative (cf. paragraphe II.5. *Les comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde*).

L'histoire clinique du patient, identifié sous l'acronyme AD pour les besoins de la présente étude, est marquée par une hydrocéphalie triventriculaire résultant d'une sténose de l'aqueduc de Sylvius, une pathologie diagnostiquée de manière fortuite à l'âge de 16 ans après un accident de la voie publique léger. À la suite d'essais multiples et infructueux de mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale, une opération consistant en une ventriculocisternostomie endoscopique a été décidée et réalisée alors que le patient était âgé de 28 ans. Les suites opératoires ont été marquées par des complications sévères, notamment une hémiparésie, des crises épileptiques, des troubles de la conscience, une hypertension artérielle, des troubles de la déglutition et de la thermorégulation, une aphasie, un syndrome dysexécutif, ainsi qu'une AA. À l'exception de cette dernière et d'un léger déficit moteur du membre supérieur gauche, ces symptômes ont montré une régression complète. Depuis cet événement médical survenu en 1993, AD présente une AA sévère associée à des CR manifestes identifiés tant dans le contexte de sa vie quotidienne que lors des entretiens cliniques conduits dans le cadre de son suivi médical. Sur le plan de la conscience des troubles, l'évaluation réalisée dans le cadre de son suivi clinique au CMRR au moyen de la CDS ne semble pas évocateur d'une anosognosie (cf. Annexe 4, tableau 1).

Sur le plan méthodologique, nous avons constitué un groupe de 10 sujets sains appariés à AD en âge et en niveau socioculturel afin d'évaluer sa performance sur plusieurs tâches expérimentales, créées pour les besoins de l'étude. En effet, pour atteindre notre objectif principal, nous avons créé deux séries de tests. Ces tests avaient pour but d'évaluer la connaissance qu'a AD de concepts récents, postérieurs au début de son amnésie. Les mêmes tests ont également été administrés à un groupe de sujets sains, afin de disposer de données de référence. La première série de tests permettait d'évaluer les connaissances portant sur les nouveaux mots de la langue française (ex : « vegan »), présentés sous forme de

questionnaires. Le second set permettait d'évaluer les connaissances des participants sur les événements publics postérieurs à la lésion cérébrale de AD (ex : les attentats du 11 septembre 2001). Chaque set était constitué de deux tests : un test standardisé et un test expérimental créé par les auteurs. L'évaluation de ces concepts tenait compte de leur période d'apparition selon un découpage chronologique spécifique : par tranche de six ans pour les nouveaux mots et par décennie pour les événements publics. Ce découpage permettait d'observer d'éventuels gradients temporels, qui sont des effets classiquement observés dans l'AA.

De plus, un bilan neuropsychologique complet composé de tests cognitifs utilisés dans la clinique courante a été administré à AD uniquement, afin de décrire précisément l'étendue de ses troubles. Ses performances aux tests cognitifs de clinique courante ont été comparées aux données normatives correspondant à son âge et son niveau socioculturel.

Enfin, AD a bénéficié d'une IRM cérébrale morphologique au CHU de Saint-Etienne dans le but de caractériser avec précision ses lésions cérébrales.

Les résultats montraient :

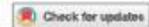
- AD présentait un niveau de connaissances équivalent aux sujets du groupe contrôle pour le vocabulaire post-morbide, toutes périodes considérées (du vocabulaire moins récent au vocabulaire le plus récent).
- Concernant les événements pré-morbides ses connaissances étaient équivalentes aux sujets du groupe contrôle pour les événements pré-morbides (des années 1970 jusqu'à l'année de début de son amnésie en 1993). AD présentait des performances plus basses concernant les événements publics très récents uniquement (de la décennie 2010) en comparaison des sujets sains. En revanche, les événements ayant eu lieu de l'année de début de son amnésie en 1993 jusqu'à la fin des années 2000 faisaient l'objet de performances atteignant un niveau équivalent à celui des sujets sains.
- Des CR étaient observés chez AD, caractérisés d'une part :

- par un discours répétitif extrêmement fréquent et de sévérité modérée : la symptomatologie décrite par l'aidant se traduisait par des questions répétitives et des propos répétitifs qui étaient évidents, avec un retentissement sur l'entourage, mais pouvant facilement être contenu.
 - par un quotidien très ritualisé : l'aidant rapportait que toutes les activités quotidiennes de AD étaient strictement définies à l'avance et répertoriées dans son agenda pour être ensuite scrupuleusement effectuées.
- L'IRM cérébrale morphologique a révélé une atrophie bilatérale des fornix, marquée au niveau des piliers, une atrophie sévère des corps mamillaires, une atrophie du mésencéphale prédominant à droite, une atrophie hippocampique bilatérale à prédominance gauche, une atrophie du corps calleux avec une atrophie focale du tronc et une atrophie du gyrus cingulaire.

Cette étude de cas a permis de démontrer qu'en dépit d'un déficit marqué en mémoire épisodique, AD était capable d'apprendre de nouveaux éléments de vocabulaire et avait même une connaissance satisfaisante d'un certain nombre d'événements publics survenus des années après le début de son amnésie. Cela soulevait la question de savoir si cette acquisition relevait de capacités résiduelles de mémoire épisodique ou d'un autre mécanisme d'apprentissage explicite. Les performances d'AD en termes d'apprentissage d'histoires logiques ou de listes de mots, ont montré son incapacité à rappeler ni même à reconnaître les stimuli cibles, suggérant une atteinte sévère de la mémoire épisodique. De plus, les événements publics mémorisés par AD étaient tout à fait dénués de contexte épisodique. Dans l'article, nous avons présenté une série d'arguments indiquant que certains symptômes associés, comme l'amnésie rétrograde, étaient évocateurs de l'utilisation de capacités épisodiques résiduelles. Nous avons montré qu'AD ne présentait pas ces symptômes spécifiques, comme on les rencontre dans d'autres cas de patients avec des lésions du LTM moins sévères. Nous avons donc avancé l'hypothèse que l'apprentissage de nouvelles

informations chez AD était médié par un mécanisme alternatif, probablement basé sur la mémoire sémantique. Ce mécanisme serait efficace pour des informations sémantiques simples, comme l'apprentissage de nouveaux mots, mais serait toutefois moins efficace pour des informations plus complexes (comme les événements publics) qui nécessiteraient une plus longue exposition aux stimuli pour pouvoir être apprises. Sur le plan neuroanatomique, ce système alternatif pourrait s'appuyer sur des structures péri-hippocampiques ou néocorticales.

Enfin, l'AA du patient AD était bien associée à la présence de CR. L'aidant de AD rapportait un discours, des questions et un rythme quotidien répétitifs, sources de gêne pour le patient et occasionnant un fardeau pour ses aidants. Ses fonctions exécutives étant préservées, nous avons proposé que ces CR soient directement liés à l'atteinte en mémoire épisodique. Nous avons postulé que le déficit en mémoire épisodique entravait la capacité des sujets amnésiques à conserver ou mettre à jour leurs objectifs, et à mémoriser les événements « online », entraînant ainsi une répétition des comportements lorsqu'un stimulus déjà rencontré est à nouveau présenté. Toutefois, si les questions et le discours répétitifs semblent être des comportements répétitifs associés à l'atteinte mnésique chez ce patient, son rythme quotidien répétitif, bien que très structuré et même ritualisé, semble plutôt refléter la manifestation de stratégies compensatoires qui lui ont été enseignées durant sa rééducation pour compenser son trouble mnésique.



The relationship between semantic and episodic memory: evidence from a case of severe anterograde amnesia

Clément Polin^{a,b,d}, Aurélie Lacroix^{c,d}, Claire Boutet^e, Fabien Schneider^e, Leslie Cartz-Piver^{a,b}, Cécile Diebolt^{a,b}, Jean-Pierre Clément^{a,b,d} and Benjamin Calvet^{a,b,c,d}

^aCentre mémoire de ressources et de recherche du Limousin, centre hospitalier Esquirol, Limoges, France; ^bPôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte, de l'Agé et d'Addictologie, centre hospitalier Esquirol, Limoges, France; ^cUnité de Recherche et d'Innovation, centre hospitalier Esquirol, Limoges, France; ^dInserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT—Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France; ^eUnité de Neuroradiologie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

ABSTRACT

It is increasingly being recognized that new declarative, consciously accessible information can be learned in anterograde amnesia, but it is not clear whether this learning is supported by episodic or semantic memory. We report a case of a 55-year-old man who experienced severe amnesia after limited damage to the medial temporal lobe following neurosurgical complications. His general cognitive performance and knowledge of new French words and public events that occurred before and after the onset of amnesia were assessed. Performance remained satisfactory on post-morbid vocabulary and public events, with a drop in performance observed for very recent public events only, while knowledge of very recent vocabulary was comparable to that of the control subjects. The implications of these findings for our understanding of the underlying learning mechanisms are discussed. This is the first report of acquisition of consciously accessible postmorbid knowledge of public events in a patient with severe amnesia.

Abbreviations: AA; anterograde amnesia; ETV; endoscopic third ventriculostomy; MTL; medial temporal lobe; MTT; multiple trace theory; NWQ; New Words Questionnaire; NWT; New Words Test; RA; retrograde amnesia

ARTICLE HISTORY

Received 2 January 2023
Revised 25 July 2023
Accepted 28 July 2023

KEY WORDS

Anterograde amnesia;
semantic learning; public
events; case report

1. Introduction

1.1. Declarative memory systems: organization

Declarative memory is a type of memory that includes episodic and semantic memory (Squire, 1986). The main feature of declarative memory is that the memory information it contains is said to be explicit, that is, accessible to consciousness (Squire, 1986, 1992). The distinction between episodic and semantic memory was first introduced by Tulving in 1972. He proposed that episodic memory refers to the ability to form and later retrieve context-based and self-related memories of unique events, whereas semantic memory encompasses the storage of general knowledge and factual information regarding the world and oneself.

Autobiographical memory is a category of memories that includes not only memories of life experiences (episodic memory) but also autobiographical

facts (personal semantic memory) (Brewer, 1986). An autobiographical memory can be the recollection of a past event (e.g., remembering one's driving test), or the recall of a personal fact (e.g., knowledge of one's own date of birth). Memory of public events (e.g., September 11th attacks) is a particular category of memory that may depend on both episodic and semantic information for the person contemporaneously experiencing it (Janssen et al., 2008; Petrican et al., 2010). The relative contribution of the latter two in memory of public events seems difficult to establish, but it has been proposed that public events can be remembered vividly with the temporal-spatial context (e.g., remembering hearing the news of the World Trade Center attacks on television), or can be remembered only in terms of facts (e.g., knowledge of the date of the World Trade Center attacks), without recalling the temporal-spatial context (Janssen et al., 2008; Petrican et al., 2010). Memories



for public events are also subject to reminiscence bump (Janssen et al., 2008), a well-known phenomenon in episodic memory (Conway & Pleydell-Pearce, 2000), which underscores the importance of episodic memory in their acquisition.

1.2. Declarative memory systems: neural substrates

Over the last 50 years, extensive research has demonstrated a strong interdependence and significant neural overlap between episodic and semantic memory, with notable exceptions of the hippocampus and temporal poles: indeed, the activation of these brain regions is distinctly associated with episodic memory in the former and semantic memory in the latter. (for reviews, see Greenberg & Verfaellie, 2010; Renoult et al., 2019). The hippocampus is thought to encode patterns of cortical activity elicited in the neocortex during the online processing of an event (Nadel & Moscovitch, 1997; Rugg et al., 2015; Squire & Zola-Morgan, 1991). Episodic recall occurs when a cue elicits a part of the activity similar to that elicited during encoding, subsequently re-engaging the hippocampus and the cortical regions that were activated during encoding. Episodic recall also involves other brain structures, such as the parahippocampal cortex, medial prefrontal cortex, retrosplenial cortex, posterior cingulate cortex, and angular gyrus, which are part of the core recollection network (Renoult et al., 2019; Rugg et al., 2015). Temporal poles are crucial in semantic memory as they act as a transmodal hub that mediates information from different modalities (Ralph et al., 2017). Similarly, the neural activity associated with the retrieval of a semantic representation would be superimposed on the neuronal activity provoked by perception and interaction with the real object (Renoult et al., 2019). The brain regions underlying semantic memory include in addition to the anterior temporal poles, the parahippocampal, middle temporal, ventral parietal and medial frontal regions and posterior regions (Renoult et al., 2019).

1.3. Declarative memory systems: the debates

The organization and functioning of memory have been the subject of much discussion in the literature. A notable example is the consolidation of information

in declarative memory, which has sparked two contrasting perspectives. The standard consolidation model suggests that the role of the hippocampus and its associated structures in consolidating declarative memories is temporary for both episodic and semantic memories. Initially, the hippocampus and associated structures would play a crucial role in both storing and retrieving memory traces. However, as the consolidation process progresses, their involvement would gradually decrease until the neocortex would be able to sustain the memory trace and mediate its retrieval (Squire & Zola-Morgan, 1991). Conversely, the Multiple Trace Theory (MTT) posits that the hippocampus and related structures would always be needed during the retrieval of episodic memories but not semantic memories (1997).

The relationship between episodic and semantic memory, especially during the process of learning new semantic information, is another issue that has also not yet been fully clarified. Indeed, in normal cognitive functioning, the formation of new semantic knowledge is thought to rely mainly on episodic memory, which gradually incorporates new information into knowledge structures (Greenberg & Verfaellie, 2010; Nadel & Moscovitch, 1997; Squire, 1987). The MTT and standard consolidation models share the view that the MTL, particularly the hippocampus, is required for semantic learning (Bayley & Squire, 2005; Gabrieli et al., 1988; Sekeres et al., 2018; Winocur & Moscovitch, 2011). Within the framework of the MTT, an episodic memory slowly evolves into a semantic memory through the repeated encoding of specific information, leading to the creation of multiple overlapping memory traces that facilitate their separation from their original spatial and temporal contexts (Nadel & Moscovitch, 1997). In line with this proposal, the “trace transformation” hypothesis posits that semantic knowledge emerges from episodic memory over time and with accumulated experience (Sekeres et al., 2018; Winocur & Moscovitch, 2011).

1.4. Behavioural evidence from studies of anterograde amnesia

Dissociation studies, in which one form of memory is impaired while the other is relatively preserved, have provided valuable but sometimes contradictory

information on the interactions between episodic and semantic memory. In humans, such studies are typically conducted with patients with anterograde amnesia (AA).

AA is a syndrome characterized by the inability to acquire declarative information (information that can be consciously recalled) for long-term storage (Markowitsch & Staniloiu, 2014). While declarative information can no longer be learned in AA, it is mainly the inability to recall episodic information that is used to define anterograde amnesia (Tulving et al., 1991; Tulving & Markowitsch, 1998). In contrast, the acquisition of non-declarative memories such as motor skills, perceptual skills, priming, adaptation-level effects, simple classical conditioning, and habits is spared (Squire et al., 2009). From a neuroanatomical point of view, it is mainly damage to the hippocampus or related structures, namely the extended hippocampal system, that is responsible for AA (Aggleton & Saunders, 1997). This system, including the hippocampus, fornix, mammillary bodies, and anterior thalamic nuclei, has been shown to be selectively critical for processes leading to effective recall. Damage to at least one component of the extended hippocampal system would be responsible for AA, which characteristically affects episodic memory, especially performance on recall tests (Aggleton & Saunders, 1997). AA can result from various aetiologies, such as Alzheimer's disease (Dubois et al., 2010), but it can also be observed following neurosurgical complications, such as endoscopic third ventriculostomy (ETV) (Aggleton & Saunders, 1997; Bouras & Sgouros, 2011) or Korsakoff syndrome (Pitel et al., 2009). Finally, AA is often accompanied by specific behavioural disorders, namely repetitive behaviours (Squires, 1996; Wilson et al., 1995). The latter have been associated with poor episodic memory performance in Alzheimer's disease (AD) and other dementias (Cipriani et al., 2013; Cullen et al., 2005; Kishimoto et al., 2010; Ready et al., 2003).

Studies of patients with AA have made an important contribution to solving the problem of the role of brain structures in long-term consolidation. The extent of retrograde amnesia (RA) in AA, which is defined as the loss of information learned prior to brain damage, has provided interesting information regarding the consolidation process. The duration of RA can range from days to several decades, or even a lifetime (Nadel & Moscovitch, 1997). The standard

model posits that the extent of RA in patients with hippocampal damage should be temporally graded for all declarative information as the contribution of the hippocampus to their consolidation is time limited, in the sense that RA decreases with increasing time since the learning episode. In other words, individuals with AA are increasingly normal for recall of events that were learned increasingly earlier than the point in time at which they became amnesic (Squire & Alvarez, 1995). From the perspective of MTT, each retrieval of a memory would generate a new memory trace, resulting in the formation of multiple overlapping traces. Because autobiographical episodes are likely to be reactivated less often than personal semantics or general semantics, related traces should be fewer in number and, therefore, more vulnerable to brain damage. Thus, patients with severe AA should exhibit lifetime RA for episodic memories, while RA for other types of declarative memories, such as public knowledge or personal semantics, should be temporally graded (Nadel & Moscovitch, 1997). Literature findings about RA seemed to be better predicted by MTT than by the standard consolidation model, as amnesic patients generally exhibited severe RA for episodic memories while their RA for semantic memories were more time-limited (for a review, see Moscovitch & Gilboa, 2001). In this sense, RA of semantic information appears to be a marker of hippocampal-mediated memory impairment.

1.5. Can semantic information be learned in anterograde amnesia?

Although learning new declarative information has long been thought to be impossible in AA (Bayley & Squire, 2005; Gabrieli et al., 1983, 1988; Rozin, 1976; Scoville & Milner, 1957; Sweet et al., 1959), a growing body of literature shows that patients with AA are capable of learning new declarative information (Jonin et al., 2018; Pitel et al., 2009; Tulving, 1972, 1987; Tulving & Markowitsch, 1998; Vargha-Khadem et al., 1997; Verfaellie et al., 2000). Two types of paradigms have been used to evaluate the learning abilities in AA. One type of paradigm involves laboratory tasks in which amnesic patients are asked to learn information under extensive repetition within the context of experimental sessions (Bayley & Squire, 2002; Glisky & Delaney, 1996; McKenna &

Gerhand, 2002; Pitel et al., 2009; Squires et al., 1997; Stark et al., 2005; Tulving et al., 1991; Warren & Duff, 2014). Another type of paradigm assesses the learning of new semantic information that has occurred spontaneously after the onset of AA by using tasks that require of new famous people and new vocabulary (Bayley et al., 2008; Jonin et al., 2018; Kitchener et al., 1998; McCarthy et al., 2005; O’Kane et al., 2004; Van Der Linden, 1996; Verfaellie et al., 2000; Westmacott & Moscovitch, 2001) or by assessing knowledge of personal and/or public information before and after the onset of amnesia (Bayley & Squire, 2005; Kitchener et al., 1998; Van Der Linden, 1996). In these studies, patients with adult-onset amnesia exhibited reduced performance compared with controls, but their capacity to learn new information was not completely compromised. The pattern of performance was often characterized by a post-morbid temporal gradient. Indeed, it has been shown that amnesic patients were more likely to recognize as familiar or to generate information about people or vocabulary that became famous or occurred in an earlier postmorbid period than in a later period, probably because of the additional exposure associated with a longer exposure time (O’Kane et al., 2004; Verfaellie et al., 2000; Westmacott & Moscovitch, 2001). Thus, the post-morbid temporal gradient concerns only information acquired after amnesia onset.

The fact that these patients are able to learn new declarative information raises a new question: does this learning process rely on residual episodic abilities or can it circumvent episodic memory? In the latter case, what would be the nature of the learning mechanism? On one hand, semantic learning observed in some patients with AA could be linked to their residual episodic capacities (Bayley & Squire, 2005). On the other hand, an emerging view contends that only episodic memory would totally depend on the hippocampus, whereas the acquisition of semantic information would rely more on surrounding regions, such as the peri-hippocampal and neocortical regions which would underlie an alternative learning mechanism when the hippocampus is not functional (Jonin et al., 2018; Vargha-Khadem et al., 1997; Verfaellie et al., 2000). O’Kane et al. (2004) showed that patient H.M. could provide correct semantic information associated with the name of some famous people, despite a bilaterally

symmetrical MTL lesion that left him with no hippocampal function. Moreover, spontaneous semantic learning has been observed in patients with early onset amnesia, whereas no evidence of residual episodic learning abilities has been found (Jonin et al., 2018; Vargha-Khadem et al., 1997). However, the main criticism is that the absence of residual hippocampal activity is difficult to clearly establish. For instance, Hassabis et al. (2007) showed in a functional MRI study of a patient with significant impairment of anterograde memory that encoding new information was associated with activation in residual hippocampal tissue.

1.6. Memory for public events in anterograde amnesia

While studies on memory for remote public events are abundant in AA (Haag et al., 2010; Hirano & Noguchi, 1998; Hodges & McCarthy, 1995; Kopelman et al., 1999; Manns et al., 2003; Petrican et al., 2010; Poreh et al., 2006; Sartori et al., 2004; Voltzenlogel et al., 2006), studies that have examined the post-morbid acquisition of information about public events in AA are scarce, and the findings are contradictory. To the best of our knowledge, only two studies have assessed memory of post-morbid public events in this condition. Kitchener et al. (1998) used the Famous Events Test of Hodges and Ward (1989) which was a recognition test in which their patient named R.S. had to judge whether the name of an event referred to a real event or to a fictional event. The authors assessed the premorbid knowledge of public events using the original set of names, comprising 50 names of real events that were randomly mixed with 50 names of fictitious events. They added 40 additional events to assess the post-morbid knowledge of public events. They showed that their amnesic patient was able to recognize postmorbid events from distractors at a level below that of controls, but still above chance, which suggests that information about this type of memory could still be encoded in AA. However, it is unclear whether recognition tasks account for semantic learning, as they may reflect processes akin to non-declarative memory, such as conceptual or perceptual priming (Verfaellie et al., 2000). Bayley and Squire (2005) also evaluated post-morbid public events in their 2 amnesic patients who had extensive medial

temporal lobe lesions, using tasks of free-recall and recognition. The tasks were comprised of questions about post-morbid events, followed by multiple-choice propositions. These 2 patients failed to demonstrate any capacity for post-morbid public event learning. Therefore, it is not clear whether patients with AA can learn information about public events with which they are contemporaneous.

1.7. The current study

In this paper, we present a case of a patient with severe AA and repetitive behaviour following ETV. Our aim was to examine his capacity to acquire new information since the onset of amnesia, with a particular focus on the effect of the type of information on performance (i.e., general concepts such as vocabulary versus knowledge of unique events such as public events), and to determine whether his learning abilities were related to residual episodic memory abilities or whether they depended on an alternative learning mechanism. To achieve this, we employed a variety of tests, including a thorough assessment of memory and repetitive behaviour to accurately document memory impairment, evaluation of his premorbid and postmorbid semantic knowledge using vocabulary and public event tasks, and structural magnetic resonance imaging (MRI) of his brain. Based on the current understanding of semantic learning, we hypothesized that he would exhibit knowledge of words that appeared after the onset of amnesia, albeit at a lower level than that of the healthy controls. In contrast, we did not expect him to demonstrate knowledge about public events that occurred after the onset of amnesia due to the generally assumed strong involvement of episodic memory in the acquisition and recollection of such information.

2. Case report

AD was a 55-year-old right-handed man who suffered mild traumatic brain injury in relation to a benign road accident at the age of sixteen. Triventricular and lateral ventricular dilatations were fortuitously discovered in this context, revealing complete stenosis of the aqueduct responsible for hydrocephalus. The young man had a history of headaches for several years prior to the accident. Psychomotor

development was normal, and his academic performance remained average throughout schooling. He did not sustain any after-effects of his road accident. At the age of sixteen, a surgical intervention consisting of a right-sided ventriculoperitoneal shunt was performed, and the postoperative period showed no complications. During the ten years following this surgery, the evolution of the hydrocephalus was marked by episodes of valve hypofunction due to repeated obstructions, which required the material to be replaced on two occasions. In 1993, at the age of 28, ETV was performed because of repeated episodes of increased intracranial pressure with enlargement of the third ventricle. Complications from surgery were severe, including seizures and consciousness disorders, left-sided hemiparesis, and neurovegetative symptoms, such as hypertension, swallowing, and thermoregulation disorders. One month after surgery, AD was conscious and alert, but exhibited important dysarthria, memory impairment, executive disorders, and behavioural inertia. Several MRI scans from this period revealed atrophy of the fornices, abnormal cortical thinning, and signs of ischaemic sequelae in the right anterior frontal cortex. AD spent nine months in a psycho-rehabilitation centre to recover from his hemiparesis, from which only a left-hand motor deficit remained. Further cognitive assessments showed complete normalization of executive functions and language, whereas memory remained severely impaired. Indeed, AD showed a massive AA that remained stable until the time of the testing reported in this paper, which was attributed to his fornix lesions. Since his last surgery, 27 years before this investigation, he seems to have not been able to form any episodic memories, as described in detail below.

Since he left the psycho-rehabilitation centre, AD has been independent in daily life under the supervision of his mother and a personal care assistant. Clinically, he exhibited many repetitive behaviours, such as repetitive statements and repetitive questions, which were sources of embarrassment. In the psycho-rehabilitation centre, he learned to rely on a diary and a smartphone, in which he recorded all his experiences throughout the day and at work. Indeed, he returned to a part-time job at the age of 32, three years after the onset of his amnesia, working as a stretcher-bearer with accommodation. He could drive, find his way around familiar places,

and find solutions when he forgot information or lost his belongings. He also spent much of his time off playing “boules” in two clubs and listened to daily news on the radio and television. The last neuropsychological assessment was performed in 2011 when AD was 46 and did not show noticeable changes. The conclusions indicated striking episodic memory impairment, whereas executive and instrumental functions were still preserved. Word list learning showed massive storage and retrieval impairments, and recognition was abnormal in verbal and visual modalities. An autobiographical memory assessment made with the Autobiographical Memory Interview (Kopelman et al., 1989) in 2011 showed that recollection of personal memories was virtually impossible, and evoking an event often led to the production of intrusions, indicating severe and extensive retrograde amnesia for autobiographical episodes. Surprisingly, personal semantic facts were satisfactory for any given life period considered, including recent events (e.g., the new address of his brother and the death of his father).

In the context of the present study, AD completed three hours of testing at the Limoges Memory Resources and Research Centre in 2020.

3. Brain imaging

3.1. Methods

MRI was performed using a whole-body 3-T scanner (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), which had a 64-channel head and neck coil, and was performed at the Department of Radiology at the University Hospital of Saint-Etienne. The acquisition protocol included a three-dimensional (3D), T1-weighted magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence and a three-dimensional (3D) MPRAGE sequence modified to generate two different images at different inversion times (MP-2RAGE©) covering the whole brain. The acquisition parameters for the imaging sequences were as follows: 3D, T1-weighted MRI used an isotropic resolution of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, repetition time (TR) of 2300 milliseconds (ms), echo time (TE) of 2.67 ms, inversion time (TI) of 1090 ms, and acquisition matrix of 256×256 and included 208 slices. The MP-2RAGE© used an isotropic resolution of $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$, TR of 5000 ms, TE of

2.9 ms, inversion time (TI) of 700 ms, and acquisition matrix of 256×256 and included 176 slices. Atrophy rating was performed on 3D T1-weighted sequences by two experienced evaluators (C.B., F.S.; Boutet et al., 2012) who visually assessed AD's scans.

3.2. Results

Visual MRI examination of AD's brain showed bilateral atrophy of the fornices, especially regarding the pillars, severe atrophy of the mammillary bodies, predominantly right-sided mesencephalon atrophy, bilateral and slightly predominant left-sided hippocampal atrophy, corpus callosum atrophy with focal slimming located on the body of the corpus callosum and cingulate gyrus atrophy. The results are shown in Figure 1.

4. Cognitive profile and behaviour

4.1. Methods

4.1.1. Cognitive assessment

In the context of this study, the general cognitive status of AD was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), and intelligence capacity was assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale 4th edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2008). Several cognitive domains were evaluated, including verbal learning memory with the French adaptation of the Wechsler Memory Scale 4th edition (WMS-IV) (Wechsler, 2009, 2012), version C of *Rappel libre/Rappel indicé à 16 items* (RL/RI-16; 16-item Free and Cued Recall) (Stoykova et al., 2013; Van Der Linden, 2004), a French adaptation of the Free and Cued Selective reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987) and the Doors Test (Baddeley et al., 1994); working memory was assessed with a digit span subtask from the WAIS-IV, and information processing speed was assessed with the Processing Speed Index from the WAIS-IV. Executive functions assessed were verbal initiation with letter verbal and category fluency (Benton et al., 1976; Lezak et al., 2004), concept abstraction and set-shifting ability with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993) and the Trail Making Test (TMT) (Godefroy & GREFEX, 2008; Reitan, 1958), and response inhibition using the Stroop Test (Godefroy & GREFEX, 2008; Stroop, 1935).

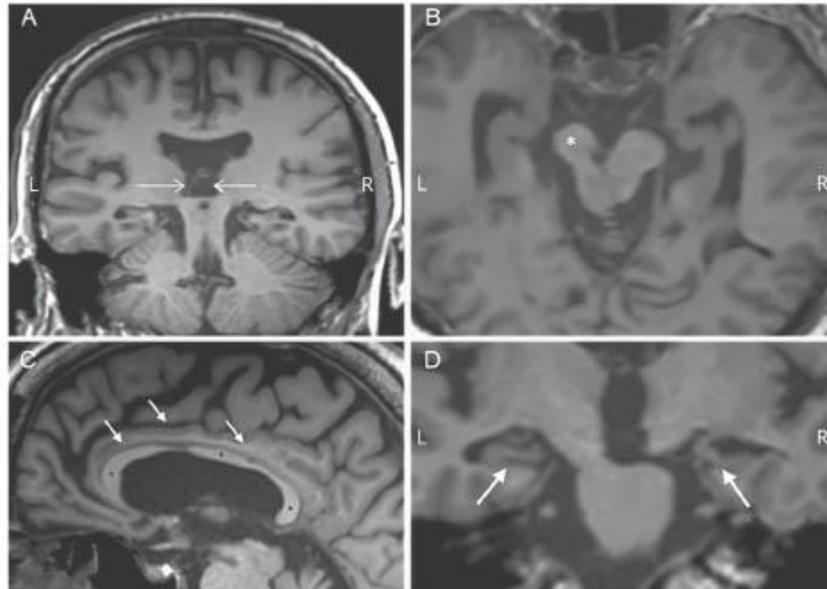


Figure 1. AD's brain: T1-weighted MRI showing bilateral atrophy of the fornix (white arrow on coronal image A); predominantly right-sided mesencephalon atrophy (white * on axial image B); corpus callosum atrophy (black *) with focal slimming located on the body of the corpus callosum and cingulate gyri atrophy (white arrow) on sagittal image C and bilateral and slightly left-lateralized hippocampal atrophy (white arrow on coronal image D). L = left; R = right.

The scores on the standard cognitive tests were compared to the French norms according to the subject's sex, age, and education. Performance on standardized neuropsychological tests was expressed as percentiles or z-scores. The 5th percentile score and $z = -1.65$ were taken as cutoff scores.

4.1.2. Behavioural assessment: repetitive behaviours

Daily, AD did not exhibit behavioural disturbances, except for repetitive behaviours. To document these, the Stereotypy Rating Inventory (SRI) (Shigenobu et al., 2002) was used. This instrument assesses five distinctive domains of repetitive behaviour: eating and cooking, roaming, speaking, movements, and daily rhythm. "Eating and cooking" referred to the constant preparation or consumption of the same food, "roaming" referred to habitually walking in the same location, "speaking" referred to repeatedly uttering the same phrase or words, "movements" referred to unusual repetitive actions such as rubbing or scratching, and "daily rhythm" referred to a lifestyle characterized by a highly ritualized or routine pattern (Shigenobu et al., 2002). Information was gathered from caregivers. Aspects of frequency and severity

were assessed using the Neuropsychiatric Inventory (NPI) model (Cummings et al., 1994). Frequency could be categorized as often (approximately once per week), moderately frequent (several times per week but less than every day), frequent (every day but less than 5 times per day), or extremely frequent (more than 5 times per day or almost all the time). Severity was categorized as mild (repetitive behaviours were notable but produced little interference with daily routines), moderate (repetitive behaviours were very evident but could be overcome by the caregiver), or marked (repetitive behaviours were very evident, they usually failed to respond to any intervention by the caregiver, and they were a major source of distress) (Shigenobu et al., 2002).

4.2. Results

4.2.1. General cognitive assessment

The neuropsychological tests are summarized in Table 1. AD's performance was compared with existing norms and expressed as a percentile rank or z-score.

4.2.1.1. Intelligence capacity. AD scored 101 on the Intelligence Quotient (IQ) full scale (53rd percentile).

Table 1. Cognitive profile of AD.

	Raw score	Normed score
General intelligence (WAIS-IV)		
Full Scale IQ	101	53 rd percentile
Verbal Comprehension Index	112	79 th percentile
Perceptual Reasoning Index	98	45 th percentile
Working Memory Index	103	58 th percentile
Processing speed Index	86	18 th percentile
Episodic Anterograde Memory		
Logical Memory (WMS-IV)		
Logical Memory I: Immediate Recall	8	0.4th percentile
Logical Memory II: Delayed Recall	0	0.1 st percentile
Logical Memory II: Recognition	6	≤0.4th percentile
16-item French FCSRT (RL/RI-16)		
RL/RI-16: Immediate Encoding performance (/16)	14	15 th percentile
RL/RI-16: Immediate Total Recall (free + cued) (/48)	14	<1 st percentile
RL/RI-16: Recognition (/16)	12	<5 th percentile
RL/RI-16: Delayed Free Recall (/16)	0	-5.3
RL/RI-16: Delayed Total Recall (free + cued) (/16)	3	<1 st percentile
Doors test (A + B) (%)	33,35	<1 st percentile
Semantic Knowledge		
Vocabulary subtest (WAIS-IV)	34	50 th percentile
Language production		
Phonemic fluency	20	-0.15
Semantic fluency	17	-1.66
Working Memory		
WAIS-IV Digit span	24	37 th percentile
Executive Functions		
WCST		
WCST: categories	6	>16 th percentile
WCST: Total percentage errors	11	95 th percentile
WCST: Total percentage conceptual responses	86	92 nd percentile
TMIT/TMT		
Part A	53	3-8 percentile
Part B	91	25-74 percentile
Stroop test		
Stroop test: Colour Naming	86	-1.6
Colour Naming errors number	0	-0.8
Stroop test: Reading	54	-0.37
Reading errors number	0	
Stroop test: Interference	128	
Interference errors number	0	

Note: WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale 4th edition (Wechsler, 2008); IQ = Intelligence Quotient; WMS-IV = Wechsler Memory Scale 4th edition (Wechsler, 2009, 2012); FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987); RL/RI-16 = 16-item Free and Cued Recall (Stoykova et al., 2013; Van Der Linden, 2004); Doors Test (Baddeley et al., 1994); fluency tasks (Benton et al., 1976; Lezak et al., 2004); WCST = Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993); TMT = Trail Making Test (Godefroy & GREFEX, 2008; Reitan, 1958); Stroop Test (Godefroy & GREFEX, 2008; Stroop, 1935).

Table 2. Stereotypy Rating Inventory (SRI) (Shigenobu et al., 2002) scores in AD.

Type of RB	Present/absent (+/-)	Frequency	Severity
Eating and Cooking	-	-	-
Roaming	-	-	-
Speaking	+	extremely frequent	moderate
Movements	-	-	-
Daily Rhythm	+	frequent	moderate

His verbal comprehension, perceptual reasoning, working memory, and processing speed index scores were 112 (79th percentile), 98 (45th percentile), 103 (58th percentile), and 86 (18th percentile), respectively.

4.2.1.2. Cognitive functions. His performance on executive tests (WCST, verbal letter verbal fluency test, TMTB, and Stroop test) was found to be in the normal range, except for semantic fluency performance ($z = -1.66$) and TMT-A (3-8% percentile). Working memory performance, assessed with the Digit Span subtest from the WAIS-IV, was within normal range (58th percentile), as was semantic knowledge assessed with the Vocabulary subtest from the WAIS-IV (50th percentile).

4.2.1.3. Memory tests. In the French adaptation of the WMS-IV, AD performance on the Logical Memory subtest reached a mean percentile rank of 0.4 on immediate recall. After a 30-minute delay, AD scored 0, with a mean percentile rank of 0.1. Delayed recognition performance was ranked as a percentile of less than or equal to 0.4.

In the French adaptation of the FCSRT, allowing encoding, storage, and retrieval to be assessed through different subtests (Buschke, 1984), both his immediate and delayed total recall performance were less than or equal to the 1st percentile rank despite an encoding score in the normal range (immediate encoding performance at the 15th percentile).

We assessed AD's visual recognition memory with the Doors Test (Baddeley et al., 1994) with a mean percentile rank of less than 1.

The performance on the verbal recognition memory subtest from the French adaptation of the Free and Cued Selective Reminding Test reached a percentile rank of less than 5. In the Logical Memory (WMS-IV) recognition subtest, the performance was inferior to the 0.4th percentile rank.

4.2.1.4. Behaviour assessment: repetitive behaviours. The SRI showed that AD exhibited repetitive behaviours characterized by repetitive speaking (see Table 2), which were extremely frequent (more than five times per day or almost all the time) and moderate (stereotypic behaviours were very evident but could be overcome by the caregiver), and repetitive

daily rhythm, which was frequent (less than five times per day) and moderate. The caregiver reported that AD's repetitive speech was mostly characterized by repetitive questions and repetitive discourse. He also reported that AD's repetitive daily rhythm looked like a timetable and was manifested by performing the same activities at the same time every day in a rigid way.

5. New words experiment

We assessed AD information acquisition abilities using a set of two vocabulary tests in which AD had to define words that were introduced in the French language after the onset of his amnesia. There was one standardized test and one experimental task. These tests were also administered to 10 healthy participants matched for age and education. Performance was compared using a modified t-test (Crawford & Howell, 1998).

5.1. Methods

5.1.1. Standardized test

The New Words Questionnaire (NWQ), developed by Thomas-Antérion et al. (2009), is a semantic questionnaire assessing the knowledge of 22 words that entered the French dictionary Larousse in 1996 and 1997 (11 words), and in 2006 and 2007 (11 words). In the NWQ, each word is assessed using three tasks: an open-ended question, a multiple-choice questionnaire, and a word embedded in a sentence (Appendix 1).

5.1.2. Experimental task

The New Words Test (NWT) is an experimental task designed by the authors, inspired by the NWQ, to assess the knowledge of very recent words that were not included in the NWQ. The NWT covered 36 entries in French dictionaries *Larousse* and *Le Robert*, which were published between 1998 and 2016 during three periods (1998–2003; 2004–2010; 2011–2017), with 12 words corresponding to each period (see Figure 2). These words were selected based on the French database *Corpus Dico*, which referenced new entries in the French dictionaries *Larousse* and *Le Robert* by comparing successive editions of each dictionary (Martinez, 2009, 2013). Unfortunately, this database only referenced new entries in the

dictionary since 1998, which did not allow us to create a category of words that appeared in the years prior to the onset of his amnesia. In the NWT, each word was assessed using two tasks: an open-ended question and multiple-choice questionnaire.

1998-2003	
PMA	ART
Amuse-bouche	Appetizer
Pacs	Contract of civil union
Smiley	Smiley
Crumble	Crumble
Multiplexe	Multiplex
OGM	GMO
Start-up	Start-up
Courriel	E-mail
Taliban	Taliban
Hacker	Hacker
Digicode	Door code
2004-2010	
Bimbo	Bimbo
Coming-out	Coming-out
Téléréalité	Reality TV
Pseudo	Pseudonym
Slam	Poetry slam
Blog	Blog
Djihadiste	Jihadist
Tuning	Car tuning
Trader	Trader
Coaching	Coaching
Biométrie	Biometric
Verrine	Short glass
2011-2017	
Smartphone	Smartphone
Vapoter	Vape
Vegan	Vegan
Bitcoin	Bitcoin
GPA	Surrogacy
taser	Taser
Niqab	Niqab
Zumba	Zumba
Geek	Geek
Stevia	Stevia
Selfie	Selfie
Bling-bling	Bling-bling

Figure 2. New words test (see text for details) detailed list of stimuli. The word list is organized according to the time period they entered the French dictionary.

5.1.3. NWQ and NWT scoring scheme

Two independent raters (LCP and CD) examined the definitions of new words on the NWQ and NWT. They were blind to the identities of the participants (AD or healthy controls).

5.1.3.1. NWQ scoring scheme. The scoring procedure used was the same as that used by Borg et al. (2012). In this test, each word was scored on 3 points, using three tasks. First, the participants had to provide the definition of each word (open-ended question) scored on one point. For the open-ended questions of the standardized test, scores were graded from 0 to 1. A score of 0 was given for an incorrect or no answer, 0.5 for a vague definition in the correct semantic domain but without relevant features (example of a vague definition to the question: *can you define the word Micro-trottoir [street interview]: "A Micro-trottoir is an interview conducted in the street"*), or 1 for the main meaning of the word as contained in the full definition (example of a full definition of the word *Micro-trottoir [street interview]: "A street interview is a survey carried out in the street, in the form of an interview with passers-by, by radio or television"*). Then, the participant had to select the correct definition from among three choices (multiple-choice questionnaire), which also accounted for one point. Finally, they had to select the sentence in which the usage of the word was correct from two sentences that included the words, scored on one point. Each word was scored on 3 points; each period (1996–1997, 2006–2007) was scored on 33 points, and the maximum possible score was 66 points.

5.1.3.2. NWT scoring scheme. In this test, each word was scored on 2 points, using two tasks. First, the participants had to provide the definition of each word (open-ended question) scored on one point. For the open-ended questions of the NWT, scores were graded from 0 to 1. A score of 0 was given for an incorrect or no answer, 0.5 for a vague definition in the correct semantic domain but without relevant features (example of vague definition of *start-up*: "a promising company") or 1 for the main meaning of the word as contained in the full definition (example of full definition of the word *start-up*: "an innovative company that is in the initial stages of business with a strong potential for growth"). Then, they had to select the correct definition from

among three choices (multiple-choice questionnaire), scored on one point (example of multiple-choice questionnaire for *start-up*: "(a) a company that only recruits temporary workers; (b) a company that is in the initial stages of business with a strong potential for growth; (c) a country's financial rescue plan"). The maximum possible score was 72 points, with 24 points for each period (1998–2003, 2004–2010, 2011–2017).

5.1.4. Healthy controls

AD performance was compared to that of healthy male subjects matched in age (AD was 55 years old at the time of testing; healthy controls mean age = 52.7 ± 2.87 , range: 50–58, $p = .34$) and education (AD's years of education = 9; healthy controls mean years of education = 9, range: 6–12, $p = .5$) and without known pathology. Volunteers were recruited from the Technical Department of the Psychiatric Hospital of Limoges. All participants provided written informed consent and did not receive any monetary compensation. This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Psychiatric Hospital of Limoges and an independent protection committee (2019-A02009-48). The healthy control inclusion period was 2020, and each participant completed 2 h of testing at the Limoges Memory Resources and Research Center.

5.1.5. Statistical analysis

Quantitative variables are presented as means and standard deviations. Comparisons of the quantitative variables between AD's scores and healthy controls were performed using a modified *t*-test (Crawford & Howell, 1998). The modified *t*-test allows a comparison between the performance of one subject and a small control group. The modified *t*-test maintains the Type I error risk below the threshold of 5%, even in the case of small samples (Crawford & Garthwaite, 2005; Crawford & Howell, 1998). It also expresses experimental test performance in percentile rank. The results with p values $< .05$ were considered significant. Analyses were performed using SPSS Statistics 27.0 software (IBM).

5.2. Results

The reliability between the two raters was confirmed using Cohen's Kappa analysis for the open-ended

responses of the NWQ and NWT in both AD and healthy controls ($k = .872, p < .001$).

In the NWQ, AD's performance did not statistically differ from that of healthy subjects (see Table 3 and Figure 3), with a total score of 60.5 (controls' mean = 59.25, $SD = 4$, range = 54.5–66, $p = .77$), a score of 30.5 for the period 1996–1997 (controls' mean = 30.55, $SD = 1.52, p = .97$), and a score of 30 for the period 2006–2007 (controls' mean = 28.7, $SD = 2.71, p = .65$). No ceiling effect was observed in healthy controls, as only one participant reached the highest possible total score of 66 points.

The results of the NWT are summarized in Table 3.

In the NWT, no ceiling effect was observed in the healthy controls, as no participant reached the highest possible total score of 72 points (mean = 54.2, $SD = 9.22$, range = 38.5–66.5). AD obtained a total score of 55.5 (controls' mean = 54.2, $SD = 9.22, p = .89$). He recognized 12 words out of 12 from the 1998 to 2003 period (controls' mean = 11.2, $SD = 1.03, p = .47$), 11 words out of 12 from the 2004 to 2010 period (controls' mean = 10.2, $SD = 1.99, p$

= .71), and 11 words out of 12 from the 2011 to 2017 period (controls' mean = 10.3, $SD = 1.89, p = .76$).

6. Public events experiment

A second set of tests was designed by the authors to determine whether AD could retrieve information about public events that had occurred since the onset of his amnesia. Standardized and experimental tests were administered. These tests were also administered to 10 healthy participants who were matched for age and education. Performance was compared using t-modified procedures (Crawford & Howell, 1998).

6.1. Methods

6.1.1. Standard test

The public event standardized test, *EVE-30* (Thomas-Antérion & Puel, 2006), is a French test battery that assesses memories of 30 public events that occurred in France and the world between 1920 and 2002, distributed over eight periods (1920–1939; 1940–1949; 1950–1959; 1960–1969; 1970–1979; 1980–1989; 1990–1999; 2000–2004). Three events corresponding to each period from 1920 to 1999, and nine events in the last decade (2000–2004) were included. In this case, we selected events from the 1970s to 2004 to assess events contemporaneous with participants. The stimuli for these events were presented visually in short evocative sentences (e.g., “Collapse of the World Trade Center”) and assessed using five subtests: open-ended descriptions, multiple-choice questionnaires, questions regarding event details, dating, and episodic recollection.

6.1.2. Experimental task

The modified *EVE-30* was adapted from the *EVE-30* and designed by the authors to assess very recent events that were not included in the *EVE-30*. As the most recent events of the 2000s from the original design occurred in 2004, we chose to modify this decade by adding one event from 2008 (“Barack Obama investiture”) for a total of 10 events. Modelled on the standard test, 10 events were selected and used for the 2010s period, from 2010 to 2019 (Fukushima disaster, DSK affair, Notre-Dame Fire, the Benalla affair, Charlie Hebdo terrorist attacks, the Bataclan terrorist attacks, Nice terrorist attacks, The Brexit, Les

Table 3. New word performance of AD.

	AD's raw score	AD's percentile rank	Controls mean [min, max] (SD)	<i>p</i> value
NWQ (standardized)				
Total Score (/66)	61	61	59.8 [55, 66] (3.88)	.77
1996–1997 (/33)	31	53	30.9 (1.37)	.95
2006–2007 (/33)	30	65	28.9 (2.72)	.71
NWT (experimental)				
Total Score (/72)	55.5	55	54.2 [38.5, 66.5] (9.22)	.89
1998–2003 Total (/24)	18	28	19.3 (2.05)	.56
1998–2003 Recall (/12)	6	7	8.1 (1.24)	.14
1998–2003 Recognition (/12)	12	76	11.2 (1.03)	.47
2004–2010 Total (/24)	19.5	67	17.5 (4.17)	.66
2004–2010 Recall (/12)	8.5	67	7.3 (2.5)	.66
2004–2010 Recognition (/12)	11	64	10.2 (1.99)	.71
2011–2017 Total (/24)	18	56	17.4 (3.86)	.88
2011–2017 Recall (/12)	7	48	7.1 (2.28)	.96
2011–2017 Recognition (/12)	11	63	10.3 (1.89)	.73

Note: NWQ = New Words Questionnaire (Thomas-Antérion et al., 2009); NWT = New Words Test (experimental task). For the NWQ, the results are expressed as total scores and scores per period. 1996–1997 and 2006–2007 indicate sub-total scores for words that appeared in the dictionary in these years. For the NWT, the results are expressed as the total, recall, and recognition scores. 1998–2003, 2004–2010, and 2011–2017 indicate scores for words that have appeared in the dictionary in these years.

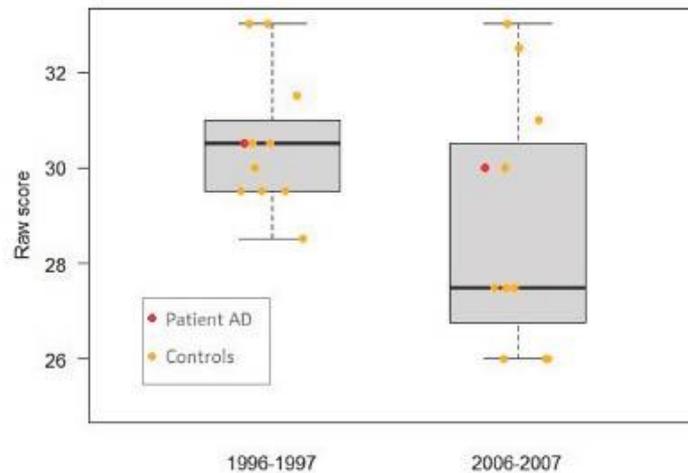


Figure 3. AD performance on the NWQ = New Words Questionnaire. The Y-axis shows raw scores, and the X-axis shows periods of time.

Bleus collect a second star, death of Johnny Hallyday). The selection of these events was based on articles dealing with famous events that occurred during the most recent decade, published by the French newspapers *Le Monde*, *Le Figaro*, and *Le Point*. The stimuli of these added events were visually displayed in short evocative sentences (e.g., “Je suis Charlie” for Charlie Hebdo terrorist attacks) and assessed in the same way as in the original test with the specific subtests listed in the previous section. During the design of the experimental task, all the events met the criteria for unique events. However, with time, three of the events (the DSK affair, the Benalla affair, the Brexit) had unexpected developments, so their evocative sentence (e.g., “the Brexit”) did not refer only to the first occurrence of the event but also to the many developments that followed. Consequently, these events were not included in the analysis, and seven out of the 10 initially planned events constituted the 2010s decade.

6.1.3. EVE30 and modified EVE30 scoring scheme

Two independent raters (LCP and CD) examined the EVE30 and modified EVE30 responses. They were blind to the identities of the participants (AD or healthy controls). First, in the open-ended description subtest, participants were asked to recall what happened (nonpersonal-related information) during a specific event associated with a cue, which was a visually displayed short evocative sentence (e.g., *Collapse*

of the World Trade Center). Participants’ responses were not limited in time, and each open-ended response was scored out of two points per event. The participants were given 2 points if the event was correctly and precisely defined, i.e., if the open-ended response corresponded to the correct description of the event suggested by the test (example of a precise open-ended response about the event *Collapse of the World Trade Center*: “a terrorist attack carried out by Al-Qaida terrorist organization, in which hijacked planes flown deliberately into the twin towers in New-York, causing their collapse”), one point if the definition was correct but lacked key elements (example of imprecise definition of the event *Collapse of the World Trade Center*: “Planes crashed into the World Trade Center”) and 0 points if the response was erroneous. Second, in the multiple-choice questionnaire, they had to select the correct description of the event from among three choices (e.g., “Was-it: A—The name of a Steven Spielberg’s movie that caused a scandal? B—A terrorist attack in New York City? C—A storm in the USA?”) scoring one point per event. In the third subtest, participants were asked to answer two questions regarding the details of the events (e.g., “Cite one of the protagonists of the attacks”), each of which scored one point per event. The fourth subtest consisted of indicating the decade in which the event had occurred, with the help of a visual timeline, and was worth one point. Finally, the last subtest elicited

potential internal details associated with the memory event (i.e., episodic information). If AD produced any details, four features were measured: what (what he was doing when he heard about the event), where (where he was when he heard about the event), when (the time of day when he heard about the event), and the emotional quality of the episode description. Each parameter was worth 1.5 points for a total of 6 points per event, and the total score referred to the episodic recollection score.

6.1.4. Combining results

As AD became amnesic in 1993, all events for which he was contemporaneous (from the 1970s) and before 1993 were considered premorbid events, whereas the events after 1993 were considered postmorbid events. However, three events occurred in the nineties, one before the onset of AD's amnesia and two after it. Consequently, the former was counted in the premorbid score, whereas the latter two were counted in the postmorbid score. We grouped the results of EVE30 and modified EVE30 in a continuous timeline centred on 1993. To summarize, 7 events were considered premorbid, whereas 19 events were considered postmorbid.

We combined the different scores to assess performance based on the type of information processing. Performance was summarized in two semantic scores (i.e., semantic retrieval and recognition) and one episodic recollection score. The semantic retrieval score was the combination of the open-ended description subtest and the question of details subtest, expressed as a total score in percent. The recognition score was the multiple-choice recognition subtest also expressed as a percentage of the total score. The dating subtest was not included in the summarized scores because it probably involves both episodic and semantic information to different degrees depending on the event and the participant. As described in the previous section, the recollection score was the total score of four potential internal details features.

6.1.5. Healthy controls

AD performance was compared to that of healthy male subjects matched in age and education, as described in Section 4.1.3. The testing procedure for the healthy controls was identical to that for AD.

However, only a subset ($n=5$) of healthy controls completed the episodic recollection task.

6.1.6. Statistical analysis

Quantitative variables were presented as means and standard deviations. Comparisons of the quantitative variables between AD's scores and healthy controls were performed using a modified t-test (Crawford & Howell, 1998). Wilcoxon rank-sum tests were used to compare semantic premorbid and postmorbid performance for AD and controls. The results with p values $<.05$ were considered significant. Analyses were performed using SPSS Statistics 27.0 software (IBM).

6.2. Results

The reliability between the two raters was confirmed using Cohen's Kappa analysis for the EVE30 and modified EVE30 of both AD and healthy controls ($k = .947, p < .001$).

Regarding semantic scores of premorbid events (see Table 4), AD's semantic retrieval score was 58.3% for the 70–79 period (controls' mean = 65.8, $SD = 19.4, p = .72$), 66.7% for the 80–89 period (controls' mean = 53.3, $SD = 24.9, p = .62$), 50% for the 90–93 period (controls' mean = 42.5, $SD = 35.4, p = .84$), and his total premorbid semantic retrieval score was 60.7% (controls' mean = 57.1, $SD = 22.4, p = .88$). Regarding the semantic scores of postmorbid events (see Table 4), AD's semantic retrieval score was 62.5% for the 94–99 period (controls' mean = 80, $SD = 12, p = .19$), 32.5% for the 00–09 period (controls' mean = 39.8, $SD = 14.8, p = .65$), and 28.6% for the 10–19 period (controls' mean = 78.6, $SD = 9.5, p < .001$), and his total postmorbid semantic retrieval score was 41.2% (controls' mean = 66.1, $SD = 10.5, p = .05$). Examples of AD's answers are presented in Table 5.

Regarding the recognition scores of premorbid events (see Table 4), AD's rate of correct recognition was 100% for the 70–79 period (controls' mean = 96.7, $SD = 10.5, p = .77$), 100% for the 80–89 period (controls' mean = 96.7, $SD = 10.5, p = .77$), and 100% for the 90–93 period (controls' mean = 90, $SD = 31.6, p = .77$). His total premorbid recognition score was 100% (controls' mean = 95.7, $SD = 6.9, p = .57$). Regarding the recognition scores of postmorbid events, his rate of correct recognition was 100% for

Table 4. Public event performance.

EVE30	AD's % score	AD's percentile rank	Controls %mean (SD)	p value
Semantic retrieval				
Premorbid scores				
1970–1979	58.3	36	65.8 (19.4)	.72
1980–1989	66.7	69	53.3 (24.9)	.62
1990–1993	50	58	42.5 (35.4)	.84
Total	60.7	56	57.1 (22.4)	.88
Postmorbid scores				
1994–1999	62.5	10	80 (12)	.19
2000–2009	32.5	32	39.8 (14.8)	.65
2010–2019	28.6	<1	78.6 (9.5)	<.001
Total	41.2	3	66.1 (10.5)	.05
Recognition				
Premorbid scores				
1970–1979	100	61	96.7 (10.5)	.77
1980–1989	100	61	96.7 (10.5)	.77
1990–1993	100	62	90 (31.6)	.77
Total	100	72	95.7 (6.9)	.57
Postmorbid scores				
1994–1999	100	50	100 (0)	1
2000–2009	80	26	89 (12.9)	.52
2010–2019	85.7	1	98.6 (4.5)	.02
Total	88.6	9	95.9 (4.9)	.19
Episodic recollection				
Premorbid scores				
1970–1979	0	11	11.7 (7.5)	.11
1980–1989	0	30	6.7 (10.9)	.3
1990–1993	0	29	15 (22.4)	.29
Total	0	18	10 (9.2)	.18
Postmorbid scores				
1994–1999	0	4	52.5 (20.5)	<.05
2000–2009	0	21	9 (9.1)	.21
2010–2019	0	5	35 (14.8)	.05
Total	0	4	23.2 (8.9)	<.05

Note: Results are expressed by task type (semantic retrieval; recognition; episodic recollection), and time period. 1970–1979, 1980–1989, 1990–1993 indicate periods of time in which premorbid public events occurred. 1994–1999, 2000–2009, 2010–2019 indicate periods in which postmorbid public events occurred.

the 94–99 period (controls' mean = 100, SD = 0, $p = 1$), 80% for the 00–09 period (controls' mean = 89, SD = 12.9, $p = .52$), and 85.7% for the 10–19 period (controls' mean = 98.6, SD = 4.5, $p = .02$). His total postmorbid recognition score was 88.6% (controls' mean = 95.9; SD = 4.9; $p = .19$).

The results of Wilcoxon signed-rank tests comparing AD's premorbid and postmorbid performance showed a significant decline in post-morbid semantic retrieval performance ($p = .04$), but no significant difference was found between premorbid and postmorbid recognition ($p = .016$). The results of Wilcoxon signed-rank tests comparing controls' performance for events occurring after 1993 and performance for events occurring before 1993 showed a significant improvement in post-morbid semantic retrieval performance ($p = .02$) but no difference was found between premorbid and postmorbid recognition performance ($p = 1$).

Table 5. Examples of AD's answers in the EVE30 test and modified EVE30 with scoring. OED, open-ended description; QoD, question of detail.

	AD's answer	Score
Death of Lady Di (1997)		
OED subtest:	"She died in a car accident. There was a controversy that it could have been voluntary. She was approximately 35–40 years old. She was an Englishwoman who was in line to be queen".	2/2
QoD: what was the name of the friend of the princess killed with her in the accident? (expected answer: Dodi Al-Fayed)	"I don't know"	0/1
QoD: what was the brand of the car that carried the princess? (expected answer: Mercedes)	"I don't know"	0/1
Collapse of the World Trade Center (2001)		
OED subtest:	"In the 2000s. The Bin Laden attack with planes that flew into towers. Maybe 3 planes in the USA"	2/2
The 17% of votes for Jean-Marie Le Pen (2002)		
OED subtest: (expected answer: the second round of the French presidential election, between Chirac and Le Pen)	"In the second round of the presidential election against a man from the right-wing. I don't remember who, maybe Nicolas Sarkozy? Jean-Marie Le Pen was from the extreme-right"	1/2
QoD: what was the reaction of the socialist party candidate to this news?	"He resigned as president of the socialist party"	1/1
Datation:	"2002"	1/1
Barack Obama investiture (2008)		
OED subtest:	"The election of Barack Obama as president of the United States in 2008. He served 2 terms of 4 years"	2/2
QoD: of which political party was he? (expected answer: democratic)	"Republican"	0/1
Bataclan attacks (2015)		
OED subtest: (expected answer: terrorist attack in a concert hall in Paris)	"I do not know what it is about"	0/2
Les Bleus collect a second star (2018)		
OED subtest: (expected answer: second French victory of football world cup)	"It's about a French victory in Olympic games".	0/2
QoD: who was the French football team manager at this moment? (expected answer: Didier Deschamps)	"Aimé Jacquet".	0/1
Je suis Charlie (2015)		
OED subtest:	"About Charlie Hebdo. People who attacked Charlie Hebdo and destroyed material and killed dozens of people".	1/2
QoD: who perpetrated the attack against Charlie? (expected answer: Islamic terrorists/Al-Qaeda)	"I don't know"	0/1
Datation:	"In the late 1990s"	0/1

Finally, regarding the EVE-30 episodic recollection section, AD scored zero in each period from the

premorbid episodic recollection part (controls' total mean = 10, SD = 9.2, $p = .18$) and in each period from the postmorbid episodic recollection section (controls' total mean = 23.2, SD = 8.9, $p = .04$). In the detail of the episodic premorbid part, significant differences between AD and controls concern the 1990s (controls' total mean = 52.5, SD = 20.5, $p = .04$) and the 2010s (controls' total mean = 35, SD = 14.8, $p = .05$).

7. Discussion

We have reported the case of a patient with severe AA following extensive bilateral brain lesions, especially affecting the medial temporal lobes. AD displayed little, if any, residual episodic learning capacities. However, spontaneous learning of new words seemed to have occurred after the onset of his amnesia. Even more strikingly, AD showed evidence of spontaneous learning of public events, which is a type of memory of unique events (Janssen et al., 2008; Petrican et al., 2010) despite severe episodic memory loss.

7.1. AA following ETV

Since his last surgery, AD exhibits bilateral atrophy of the fornices, severe atrophy of the mammillary bodies, predominantly right-sided mesencephalon atrophy, bilateral and slightly predominant left-sided hippocampal atrophy, corpus callosum atrophy, and atrophy of the cingulate gyri, constituting severe damage to the extended hippocampal system. Fornix lesions have often been reported during ETV (Bena-barre, 2001; Bonanni et al., 2004; Bouras & Sgouros, 2011; Choi et al., 1999; Ferrer et al., 1997; Hellwig et al., 2005; Schroeder et al., 2002; Zhu et al., 2013), probably as a result of the movement of the endoscope through the foramen of Monro, which is a short conduit between the paired lateral ventricles and the third ventricle of the brain (Tubbs et al., 2014) of which the fornix is a surrounding structure. Fornix damage has been associated with memory impairment (Bouras & Sgouros, 2011; Choi et al., 2021). In AD, initial fornix lesions were probably induced fortuitously during ventriculocisternostomy. Nevertheless, the extent of lesions remains an open question. The other lesions may have partly appeared in the context of the complications following surgery, but it is possible that some of the multiple lesions

are attributable to the degeneration of structures connected to the fornix. Lesions in a neural structure can lead to secondary degeneration of the remote structures connected to them (Kinoshita et al., 2019). In humans, this phenomenon has been described in cases of surgery for drug-resistant epilepsy, which in some cases consists of resection of the medial temporal lobe (McDonald et al., 2010; Winston et al., 2014). Finally, another hypothesis that may explain the several changes in AD's brain is the loss of quantitative and qualitative stimulation offered by normal life. In patients with traumatic brain injury, it has been shown that the behavioural impairments caused by the lesions led to deleterious modifications in daily functioning and participation in daily activities. The latter would contribute to a downward spiral of negative neuroplastic changes and cognitive disuse that may explain the brain volume loss and white matter alterations encountered in chronic states of traumatic brain injury (for a review, see Tomaszczyk et al., 2014). Although he returned to part-time work, his social interactions were limited and superficial, and his life became highly routine, which possibly induced negative neuroplasticity in AD.

7.2. Standard cognitive assessment

AD's intellectual capacity, assessed with the French adaptation of the Wechsler Memory Scale 4th edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2008), was within the normal range. All indices were within the normal range, except for the processing speed index, which appeared to be slightly affected. In addition, executive functioning, as measured by the Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993), phonemic verbal fluency test (Benton et al., 1976; Lezak et al., 2004), Trail Making Test (TMT) (Godefroy & GREFEX, 2008; Reitan, 1958), and Stroop Test (Godefroy & GREFEX, 2008; Stroop, 1935), seemed to be largely spared from the effects of the complications of his surgery. Timed tasks, such as Stroop's test and TMT-A, also confirmed reduced processing speed. Of note, semantic fluency was impaired, which is frequently observed in AA, presumably because these patients would not be able to draw on their autobiographical experiences to generate words of a given category as healthy subjects do (Greenberg et al., 2009). Working memory, assessed using the WAIS-IV, was efficient. Semantic knowledge,

assessed using the vocabulary subtest from the WAIS-IV, was preserved.

In contrast to his largely preserved executive functioning, performance on visual and verbal memory tasks was severely impaired. On WMS-IV (Wechsler, 2009, 2012), his performance for the Logical Memory subtest was extremely poor, even on immediate recall. After a 30-minute delay, AD was unable to retrieve any details of the story, and during the recognition subtest, he admitted that he picked the answers at random. AD's episodic memory was also assessed with the French adaptation of the FCSRT. Even if the initial encoding phase seemed to be preserved in AD, his performance was strikingly impaired on both free and cued recalls on the one hand and both immediate and delayed recalls on the other hand, confirming massive storage impairment. Performance on the verbal recognition subtest was severely affected, indicating impairment in recognition capacities. Finally, AD's visual recognition memory performance, assessed with the Doors Test, also showed massive visual recognition memory impairment, which indicates that recognition capacities were also affected in the visual modality. These data clearly document that his episodic memory was strikingly impaired in all modalities (verbal and visual memory, episodic recollection, and recognition).

7.3. Repetitive behaviours and AA

People around him reported repetitive discourse, repetitive questioning, and repetitive daily rhythm, which were sources of discomfort for AD and part of the burden of his caregivers. Since AD's executive functions were largely preserved, we assume that repetitive questions and repetitive discourse were directly related to his severe episodic memory impairment. Indeed, AD could not memorize what was happening from one hour to another or from one day to another, leading him to repeat questions or actions he forgot, he had already asked or done. In Alzheimer's disease and patients with dementia, repeated behaviours, particularly verbal repetitions, have been associated with episodic memory impairment (Cullen et al., 2005; Kishimoto et al., 2010; Ready et al., 2003), which Ready et al. (2003) have called amnesic behaviour. Our study supports the assumption that repetitive speech may be associated with memory impairment, as has been proposed in Alzheimer's disease. However, while repetitive questioning and repetitive

discourse seemed to be genuine repetitive behaviours in AD, his repetitive daily rhythm, although very structured and even ritualized, rather seemed to be the manifestation of compensatory strategies that were taught to him during rehabilitation to overcome his memory impairment.

7.4. A case of relatively preserved semantic information learning despite severe episodic memory impairment

7.4.1. New vocabulary tasks

In the new vocabulary task, AD exhibited explicit knowledge of postmorbidity vocabulary despite severe episodic memory impairment. Our results are in line with the growing consensus that in adult-onset amnesia, the ability to learn information about new vocabulary is possible and probably mediated by cortical regions surrounding the hippocampus (Bayley et al., 2008; Kitchener et al., 1998; McCarthy et al., 2005; Verfaellie et al., 2000; Westmacott & Moscovitch, 2001). Remarkably, the performance of AD ranked at the same level as that of the healthy controls, even for very recent vocabulary, whereas in all cases reported in the literature, new vocabulary knowledge was below the normal level (Bayley et al., 2008; Kitchener et al., 1998; McCarthy et al., 2005; Verfaellie et al., 2000; Westmacott & Moscovitch, 2001). The difference that could explain these divergent results may lie in the extent of AD's lesions compared with those mentioned above. Most of them exhibited large MTL lesions (Bayley et al., 2008; Kitchener et al., 1998; McCarthy et al., 2005; Westmacott & Moscovitch, 2001) whereas AD's lesions in the MTL were limited to the extended hippocampal system. Notably, no RA was observed in AD performance, whereas it is a common feature of AA for semantic retrieval (Nadel & Moscovitch, 1997).

7.4.2. Public events task

7.4.2.1. Semantic information. We chose to assess the knowledge about public events using free recall (open-ended description subtest) and recognition of semantic information. Analysis performed on healthy controls revealed that their semantic retrieval performance was better for events occurring after 1993 (year of onset of AD's amnesia) than for events occurring before 1993. This pattern of performance was probably due to the recency effect commonly observed in healthy subjects, characterized by

better performance for more recent events than older ones (Janssen et al., 2008).

For premorbid public events, AD's performance did not statistically differ from that of the controls on the semantic retrieval and recognition subtests. Surprisingly, no RA for premorbid public events was found in AD, whereas this has been observed in temporal lobe epilepsy (Haag et al., 2010), in patients with bilateral hippocampal damage (Manns et al., 2003), and in patients with more extensive temporal lobe lesions (Kopelman et al., 1999). On the other hand, the absence of RA for public events was observed in a single case of AA following bilateral lesions of the fornix (Poreh et al., 2006). These authors suggested that the RA for semantic information, and more specifically for public events, when present in patients with MTL damage, may be related either to damage to extra-hippocampal structures or to contamination by attempts to use episodic information related to more recent events.

We found that AD's postmorbidity retrieval performance was worse than his own premorbid performance and weaker than that of the controls. His postmorbidity performance for recognition did not differ significantly from his own premorbid performance but was significantly weaker than that of the controls. However, a closer look at the different per-period scores suggested that the semantic retrieval and recognition performance of AD remained satisfactory until the 2010s. The only significant difference was observed for the events of the 2010s, for which the semantic retrieval performance of AD was strikingly impaired compared to that of controls (percentile rank inferior to 1), whereas recognition performance of this decade was also inferior to that of controls, but to a lesser extent (percentile rank of 1). The fact that semantic performance in AD dropped importantly for the very recent events is in favour of a postmorbidity temporal gradient, which is characterized by poorer performance with more recent information. For the most recent events, information was not known, and its evocation elicited no feeling of familiarity. We hypothesize that these very recent public events were not given enough time or exposure to be learned. This was probably the case for the events from the decade 2000: these events were probably also subject to a postmorbidity temporal gradient a decade ago, but by the time of the present assessment, they probably had sufficient time and

media exposure to be slowly learned. Consistent with this proposal, the RA for public events, seemingly absent in AD, may have been masked by further learning from subsequent media coverage.

This data contrasts with findings from Bayley and Squire (2005), who concluded that their patients E.P. and G.P., who became amnesic following large MTL lesions, had almost no knowledge regarding postmorbidity events. These divergent findings could be explained by the different extents of the brain lesions in these patients. Patients E.P. and G.P. had lesions that virtually involved the entire MTL, including the bilateral amygdala, virtually all of the hippocampal region, all of the entorhinal and perirhinal cortices, and much of the parahippocampal cortex (Bayley & Squire, 2005). In AD, the MTL was not as severely damaged as only the extended hippocampal system was severely damaged, probably after accidental lesions of the fornix. Our data are more consistent with the findings of Kitchener et al. (1998), whose patient demonstrated significant postmorbidity acquisition of public event knowledge, albeit at a lower level than the controls. However, in this study, events were only assessed using recognition tasks, and were divided into two categories (premorbid and postmorbidity), regardless of the remoteness of the event, which does not allow for further comparison with the performance of AD.

Even if AD's very recent postmorbidity knowledge about public events was poorer than that of healthy controls, it is to be noted that some information was learned; for example, AD recalled correct information about the event "Je suis Charlie" that occurred in the 2010 decade, but some details were missing (AD had no idea who the perpetrators of the attacks were and thought this event occurred in the 1990s).

A reversal of the post-morbidity gradient has been observed in semantic dementia (Graham et al., 1998). In this study, AD showed better performance identifying and recognizing more recent events than older ones. According to the authors, this could have occurred with preservation of episodic memory, mediated by the initial integrity of the structures in the medial temporal lobes in the disorder, while damage to the temporal neocortex could have disrupted normal cortical consolidation over time.

7.4.2.2. Episodic information. Regarding the episodic recollection subtest of the public event task, AD scored 0 on each item of the personal-related

memories subtest of the EVE30 (see Table 4), as all the AD's answers were "I don't know" or "I don't remember" with no exception. Interestingly, controls' performance did not differ significantly from AD weak performance for the episodic premorbid part ($p = .18$), but only for the postmorbid part ($p < .05$). This difference cannot be attributed to AD performance, as he scored 0 for all items throughout the premorbid and postmorbid decades. The most plausible explanation for this difference is that healthy participants had fewer episodic memories from 1970 to 1993 and more semanticized ones, leading to poorer episodic recall performance, as observed in neurologically intact subjects (Petrican et al., 2010). Regarding postmorbid events, controls' performance differed significantly from AD for the 1994–1999 ($p < .05$) and—2010–2019 ($p = .05$) decades. The question of the absence of a significant difference for the period of the 2000s can be legitimately raised. It is important to note that the semantic performance of healthy controls was also reduced for events of the 2000s in comparison to the 1994–1999 period and 2010s (the controls' mean for semantic retrieval was 39.8% for the 2000s versus 80% for the 1994–1999 period and 78.6% for the 2010s), probably because of the original test design of the EVE30. Indeed, an assessment of each decade was provided by three events per decade from the 1920s to the 1990s and nine events to more precisely assess the last decade (2000–2004). The choice of these events from the latter period may have been relevant at the time the test was published but proved to be less striking at the time of the current study (e.g., *the changeover to the euro, the Concorde crash, the "no" victory in the French European Constitution referendum*). Moreover, some of these events may have occurred in a similar form later or may have had subsequent developments which could have led to some confusion in our healthy controls (e.g., *the Indian Ocean tsunami, Madrid attacks, the forgotten ones of the heatwave*). These reasons could explain why statements from the 2000s elicited worse performance from semantic and episodic perspectives in healthy controls.

7.5. Theoretical implications

7.5.1. Consolidation theories

We have shown that AD could not retrieve remote personal memories associated with public events

from any period of his life (Table 4, Episodic Recollection), and no evidence of RA for semantic memories was found (Table 4, Semantic Retrieval; Recognition). This observation is not consistent with the traditional consolidation theory, which claims that all declarative memories become independent of the hippocampus with age (Bayley et al., 2003), but is consistent with MTT, which posits that the hippocampus is always required for the retrieval of remote personal memories but not for semantic memories (Nadel & Moscovitch, 1997). Regarding the acquisition of new information, these theories do not account for AD's ability to learn new declarative information because they postulate that the hippocampus is always required to form new memories, including semantic memories (Bayley & Squire, 2005; Gabrieli et al., 1988; Sekeres et al., 2018; Winocur & Moscovitch, 2011).

7.5.2. Semantic learning and its underlying mechanism

As has been shown, AD showed knowledge about new vocabulary with performance which did not differ from the controls, even for the very recent vocabulary. Regarding public events, knowledge of these events remained satisfactory years after the onset of his amnesia, but his performance dropped for very recent events. It is unlikely that this explicit learning relied on non-declarative memory, because the information that was learned was flexible and consciously accessible. Was this acquired knowledge the result of residual episodic abilities or was it based on an alternative explicit learning mechanism? As we saw above, the cognitive and behavioural profile of AD attested to a dense episodic impairment, with no evidence of episodic learning abilities that could explain the learning of new semantic information: he has shown his inability to learn a logical story or to recognize it. His performance in learning a list of words or series of pictures also showed profound deficits in both recall and recognition. Furthermore, he knew about certain premorbid and postmorbid public events but had no episodically based contextual details about them, such as the source (although AD listened daily to radio and television programmes). He also exhibited repetitive behaviours that have been attributed to episodic memory impairment in Alzheimer's disease and patients with dementia (Cullen et al., 2005; Kishimoto et al., 2010; Ready

et al., 2003). From the perspective of the functional organization of the brain, it has been proposed that the preservation of certain components of the extended hippocampal system may account for residual episodic capacities (Jonin et al., 2018). AD exhibited bilateral atrophy of the fornices, severe atrophy of the mammillary bodies, and reduced thalamic and hippocampal volumes, indicating extensive damage to the extended hippocampal system, in line with dense amnesia.

Despite these arguments, the possibility that some residual episodic abilities may remain cannot be excluded. Indeed, Hassabis et al. (2007) showed in a functional MRI study of an amnesic case that semantic acquisition was associated with activation in the residual hippocampal tissue when it was thought to be non-functional. The fact that learning of simple information such as new vocabulary could occur through residual episodic capacity seems plausible; it seems much more questionable that residual episodic capacities could handle learning of more complex information such as public events. More importantly, we believe that the absence of RA and the existence of a difference in performance between vocabulary and public events are strong arguments against the hypothesis that AD's learning of new information was based on residual episodic capacities. We think that if that had been the case, then he would have also expressed a postmorbidity temporal gradient for new vocabulary as in patient PS, who had lesions confined to the hippocampus, bilaterally (Verfaellie et al., 2000). In this case, PS performance was more impaired for more recent post-morbidity vocabulary than for more remote ones, even though his episodic memory was not as severely compromised as that in AD: as pointed out by Jonin et al. (2018), PS achieved a general memory index of 90 from the Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1987), suggesting important residual episodic learning abilities. We hypothesize that his postmorbidity temporal gradient for vocabulary may have resulted from "contamination" by residual episodic capacities that were preferentially activated in an attempt to learn this information, but in an ineffective way due to the episodic memory impairment (as derived from Poreh et al., 2006 who used this hypothesis to explain the phenomenon of RA). However, in the absence of residual episodic capacities, we propose that the learning of new information is mediated by an

alternative learning mechanism, probably based on semantic memory. In AD, this mechanism seems to be efficient for simple semantic information, such as vocabulary, and can handle more complex information, such as public events but in a less efficient way than episodic memory. From a neuroanatomical perspective, this alternative system probably relies on peri-hippocampal structures, as proposed by O'Kane et al. (2004), or on neocortical structures (Greenberg & Verfaellie, 2010; Pitel et al., 2009). If these structures are damaged in addition to the hippocampus, the potential to acquire new information is reduced or likely non-existent.

In summary, with efficient episodic memory, the learning of complex information is fast, flexible, contextualized, and person-centred, which leads to a rapid acquisition of knowledge. When episodic memory is abolished, acquisition of new information may occur through an alternative learning mechanism, in a more effective way compared with the case where residual episodic abilities remain. This mechanism, presumably based on semantic memory, would be supported by peri-hippocampal structures or by an alternative neocortical route, and would result in a slow, inflexible process based on error-prone semanticization of knowledge.

7.6. Limitations of the study

The present study had a number of limitations. First, the small sample size of the healthy controls could have led to an overestimation of AD's semantic learning abilities. Nevertheless, the statistics used here have been shown to remain stable, maintaining the Type I error risk under the threshold of 5%, even in the case of small samples (Crawford & Garthwaite, 2005; Crawford & Howell, 1998). Second, we did not quantify his media exposure, which could be different from people of his age and social status. Questioning him about this point did not indicate excessive media exposure, as AD claimed that he watched television once a day and listened to the radio on his way to work and coming home from work. Furthermore, we operationalized the novelty of the words in relation to when they entered the French dictionary, but it must be noted that the entrance of new words into the dictionary is a slow process; therefore, it is likely that some of the new words emerged years before their appearance in the

dictionary. However, most of the words corresponding to the most recent period referred to concepts that did not exist when AD became amnesic. For this reason, we believe that this test remains a reliable indicator of new knowledge acquisition. Moreover, comparison with premorbid vocabulary was not possible because of the unavailability of this data before 1998. However, it seems unlikely that AD's premorbid performance would have been impaired, as he performed well on standard semantic tests and his post-morbid semantic vocabulary was satisfactory. Another limitation is that at the moment of the modified EVE30 design, we added recent public events whose notoriety over time was not known or predictable. Indeed, media coverage may vary from one public event to another, and these differences could have biased our interpretation of the decrease in performance observed for the most recent events. However, as this parameter was not controlled in the original EVE30 design, it seems implausible that this factor could alone explain the different patterns of performance between AD and the controls. Finally, we based our conclusions on the assumption that AD acquired new knowledge in the absence of episodic memory. However, we must acknowledge that we cannot rule out that this learning could have been based on residual episodic memory capacity, although we found no evidence for this.

8. Conclusion

We have reported the case of a patient with severe AA following extensive bilateral brain lesions, especially affecting the extended hippocampal system in the context of ETV at the age of 28 years. These lesions led to relatively isolated but severe AA, characterized by massive storage and recognition impairment, with no evidence for residual episodic capacities. We showed that his AA was associated with prominent clinical manifestations of repetitive behaviour, which was found to be a source of distress for AD and his caregivers. We also showed that AD learned new vocabulary, even words that appeared very recently. Notably, we also showed that, in striking contrast to his dense AA, information that usually relies strongly on episodic memory may be learned in the case of AA, albeit at a slower pace. Indeed, he knew about public events that occurred in France and the world after the onset of his amnesia until the 2000s.

Moreover, the observed differences between post-morbid knowledge of new words and post-morbid knowledge of public events are an argument that learning new information may not rely on residual episodic capacities, but is likely to be supported by an alternative learning system, presumably based on semantic memory, which may be underpinned by peri-hippocampal or neocortical structures. Further studies are needed to determine whether learning of postmorbid unique events, such as public events, is a phenomenon that can be observed in other patients with AA and to examine in more detail the alternative learning system and the cerebral networks that support the learning of complex information in this condition.

Acknowledgments

We are grateful to patient AD for his investment and his good cooperation. We are also grateful to patient AD's caretakers who provided us information on his symptoms and his daily routine. AD and his caretakers gave their explicit consent for the publication of this case study. We would also like to give special thanks to Bernard Laurent for his help and Sandrine Basaglia-Pappas for providing us with the New Word Questionnaire.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

Clément Polin  <http://orcid.org/0000-0001-7430-0653>

References

- Aggleton, J. P., & Saunders, R. C. (1997). The relationships between temporal lobe and diencephalic structures implicated in anterograde amnesia. *Memory*, *5*(1-2), 49-72. <https://doi.org/10.1080/741941143>
- Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). *Doors and people: A test of visual and verbal recall and recognition*. Thames Valley Test Company.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions.

- Neuron*, 38(1), 135–144. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00156-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00156-9)
- Bayley, P. J., O'Reilly, R. C., Curran, T., & Squire, L. R. (2008). New semantic learning in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 18(6), 575–583. <https://doi.org/10.1002/hipo.20417>
- Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2002). Medial temporal lobe amnesia: Gradual acquisition of factual information by nondeclarative memory. *The Journal of Neuroscience*, 22(13), 5741–5748. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05741.2002>
- Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2005). Failure to acquire new semantic knowledge in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 15(2), 273–280. <https://doi.org/10.1002/hipo.20057>
- Benabarre, A. (2001). Neuropsychological and psychiatric complications in endoscopic third ventriculostomy: A clinical case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(2), 268–271. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.268>
- Benton, A. L., Hamsher, K. S., & Sivan, A. B. (1976). *Multilingual aphasia examination*. University of Iowa.
- Bonanni, R., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2004). Amnesia following endoscopic third ventriculostomy: A single case study. *European Neurology*, 51(2), 118–120. <https://doi.org/10.1159/000076793>
- Borg, C., Bedoin, N., Basaglia-Pappas, S., Laroche, L., Minvielle, B., Chesnoy, G., & Thomas-Anterion, C. (2012). Semantic knowledge of newly coined words in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 25(4), 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2012.02.002>
- Bouras, T., & Sgouros, S. (2011). Complications of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 7(6), 643–649. <https://doi.org/10.3171/2011.4.PEDS10503>
- Boutet, C., Chupin, M., Colliot, O., Sarazin, M., Mutlu, G., Drier, A., Pellot, A., Domont, D., & Lehericy, S. (2012). Is radiological evaluation as good as computer-based volumetry to assess hippocampal atrophy in Alzheimer's disease? *Neuroradiology*, 54(12), 1321–1330. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1058-0>
- Brewer, W. F. (1986). What is autobiographical memory. *Autobiographical Memory*, 25–49.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Choi, J. U., Kim, D. S., & Kim, S. H. (1999). Endoscopic surgery for obstructive hydrocephalus. *Yonsei Medical Journal*, 40(6), 600–607. <https://doi.org/10.3349/ymj.1999.40.6.600>
- Choi, Y. J., Lee, E. J., & Lee, J. E. (2021). The fornix: Functional anatomy, normal neuroimaging, and various pathological conditions. *Investigative Magnetic Resonance Imaging*, 25(2), 59–75. <https://doi.org/10.13104/imri.2021.25.2.59>
- Cipriani, G., Vedovello, M., Ulivi, M., Nuti, A., & Lucetti, C. (2013). Repetitive and stereotypic phenomena and dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, 28(3), 223–227. <https://doi.org/10.1177/1533317513481094>
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261–288. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.107.2.261>
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2005). Evaluation of criteria for classical dissociations in single-case studies by Monte Carlo simulation. *Neuropsychology*, 19(5), 664–678. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.5.664>
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12(4), 482–486. <https://doi.org/10.1076/clin.12.4.482.7241>
- Cullen, B., Coen, R. F., Lynch, C. A., Cunningham, C. J., Coakley, D., Robertson, I. H., & Lawlor, B. A. (2005). Repetitive behaviour in Alzheimer's disease: Description, correlates and functions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 686–693. <https://doi.org/10.1002/gps.1344>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gombin, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2308. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Ferrer, E., Santamarta, D., Garcia-Fructuosos, G., Caral, L., & Rumià, J. (1997). Neuroendoscopic management of pineal region tumours. *Acta Neurochirurgica*, 139(1), 12–21. <https://doi.org/10.1007/BF01850862>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gabrieli, J. D., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1988). The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain and Cognition*, 7(2), 157–177. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90027-9](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90027-9)
- Gabrieli, J. D. E., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1983). Acquisition of semantic and lexical knowledge in amnesia. *Society for Neuroscience Abstracts*, 9, 28.
- Glisky, E. L., & Delaney, S. M. (1996). Implicit memory and new semantic learning in posttraumatic amnesia. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 11(2), 31–42. <https://doi.org/10.1097/00001199-199604000-00004>
- Godefroy, O., & GREFEX, O. (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. *Évaluation en pratique clinique*.
- Graham, K. S., Pratt, K. H., & Hodges, J. R. (1998). A reverse temporal gradient for public events in a single case of semantic dementia. *Neurocase*, 4(6), 461–470. <https://doi.org/10.1080/13554799808410639>
- Greenberg, D. L., Keane, M. M., Ryan, L., & Verfaellie, M. (2009). Impaired category fluency in medial temporal lobe amnesia:

- The role of episodic memory. *Journal of Neuroscience*, 29(35), 10900–10908. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-09.2009>
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 748–753. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000676>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Haag, A., Barth, S., Zibelius, M., Hermsen, A., Menzler, K., Oertel, W. H., Hamer, H. M., Rosenow, F., & Knake, S. (2010). Memory for public events in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 17(2), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.013>
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5), 1726–1731. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610561104>
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hellwig, D., Grotenhuis, J. A., Tirakotal, W., Riegel, T., Schulte, D. M., Bauer, B. L., & Bertalanffy, H. (2005). Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurgical Review*, 28(1), 1–34. <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0365-2>
- Hirano, M., & Noguchi, K. (1998). Dissociation between specific personal episodes and other aspects of remote memory in a patient with hippocampal amnesia. *Perceptual and Motor Skills*, 87(1), 99–107. <https://doi.org/10.2466/pms.1998.87.1.99>
- Hodges, J. R., & McCarthy, R. A. (1995). Loss of remote memory: A cognitive neuropsychological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 178–183. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80024-7](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80024-7)
- Hodges, J. R., & Ward, C. D. (1989). Observations during transient global amnesia: A behavioural and neuropsychological study of five cases. *Brain*, 112(3), 595–620.
- Janssen, S. M., Murre, J. M., & Meeter, M. (2008). Reminiscence bump in memory for public events. *European Journal of Cognitive Psychology*, 20(4), 738–764. <https://doi.org/10.1080/09541440701554409>
- Jonin, P.-Y., Besson, G., La Jolie, R., Pariente, J., Belliard, S., Barillot, C., & Barbeau, E. J. (2018). Superior explicit memory despite severe developmental amnesia: In-depth case study and neural correlates. *Hippocampus*, 28(12), 867–885. <https://doi.org/10.1002/hipo.23010>
- Kinoshita, F., Kinoshita, T., Toyoshima, H., & Shinohara, Y. (2019). Ipsilateral atrophy of the mammillary body and fornix after thalamic stroke: Evaluation by MRI. *Acta Radiologica*, 60(11), 1512–1522. <https://doi.org/10.1177/0284185119839166>
- Kishimoto, Y., Terada, S., Sato, S., Yoshida, H., Honda, H., Takeda, N., Oshima, E., Ishihara, T., & Kuroda, S. (2010). Repetitive questioning behavior in Alzheimer's disease: Relationship to regional cerebral blood flow. *Psychiatry Research – Neuroimaging*, 184(3), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.002>
- Kitchener, E. G., Hodges, J. R., & McCarthy, R. (1998). Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory. *Brain*, 121(7), 1313–1327. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1313>
- Kopelman, M. D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1999). Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia*, 37(8), 939–958. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00143-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00143-2)
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 724–744.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38(1), 127–133. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00146-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00146-6)
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2014). Memory, time and auto-noetic consciousness. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, 126, 271–272. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.02.406>
- Martinez, C. (2009). Une base de données des entrées et sorties dans la nomenclature d'un corpus de dictionnaires: Présentation et exploitation. *Etudes de linguistique appliquée*, 4, 499–509.
- Martinez, C. (2013). La comparaison de dictionnaires comme méthode d'investigation lexicographique. *Lexique 21/ Interpréter les dictionnaires: pluralité d'approches*, 193–220.
- McCarthy, R. A., Kopelman, M. D., & Warrington, E. K. (2005). Remembering and forgetting of semantic knowledge in amnesia: A 16-year follow-up investigation of RFR. *Neuropsychologia*, 43(3), 356–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.024>
- McDonald, C. R., Hagler, D. J., Girard, H. M., Pung, C., Ahmadi, M. E., Holland, D., Patel, R. H., Barba, D., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Halgren, E., & Dale, A. M. (2010). Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 75(18), 1631–1638. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fb44db>
- McKenna, P., & Gerhard, S. (2002). Preserved semantic learning in an amnesic patient. *Cortex*, 38(1), 37–58. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70637-3](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70637-3)
- Moscovitch, M., & Gilboa, A. (2021). Systems consolidation, transformation and reorganization: Multiple trace theory, trace transformation theory and their competitors.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80010-4)
- O'Kane, G., Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2004). Evidence for semantic learning in profound amnesia: An investigation with patient H.M. *Hippocampus*, 14(4), 417–425. <https://doi.org/10.1002/hipo.20005>

- Petrican, R., Gopie, N., Leach, L., Chow, T. W., Richards, B., & Moscovitch, M. (2010). Recollection and familiarity for public events in neurologically intact older adults and two brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, 48(4), 945–960. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.015>
- Pitel, A. L., Beaunieux, H., Guillery-Girard, B., Witkowski, T., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). How do Korsakoff patients learn new concepts? *Neuropsychologia*, 47(3), 879–886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.019>
- Poreh, A., Winocur, G., Moscovitch, M., Backon, M., Goshen, E., Ram, Z., & Feldman, Z. (2006). Anterograde and retrograde amnesia in a person with bilateral fornix lesions following removal of a colloid cyst. *Neuropsychologia*, 44(12), 2241–2248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.020>
- Ralph, M. A. L., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1), 42–55. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.150>
- Ready, R. E., Ott, B. R., & Grace, J. (2003). Amnesic behavior in dementia: Symptoms to assist in early detection and diagnosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(1), 32–37. <https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2002.51006.x>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., & Rugg, M. D. (2019). From knowing to remembering: The semantic–episodic distinction. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(12), 1041–1057. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.09.008>
- Rozin, P. (1976). The psychobiological approach to human memory. *Neural Mechanisms of Learning and Memory*, 3–46.
- Rugg, M. D., Johnson, J. D., & Uncapher, M. R. (2015). *Encoding and retrieval in episodic memory: Insights from fMRI. The Wiley handbook on the cognitive neuroscience of memory*, 84–107.
- Sartori, G., Snitz, B. E., Sorcinelli, L., & Daum, I. (2004). Remote memory in advanced Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 779–789. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.09.007>
- Schroeder, H. W. S., Niendorf, W.-R., & Gaab, M. R. (2002). Complications of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery*, 96(6), 1032–1040. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.6.1032>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Sekeres, M. J., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2018). The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. *Neuroscience Letters*, 680, 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.006>
- Shigenobu, K., Ikeda, M., Fukuhara, R., Maki, N., Hokoishi, K., Nebu, A., Yasuoka, T., Komori, K., & Tanabe, H. (2002). The stereotypy rating inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research*, 110(2), 175–187. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00094-X)
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612–1619.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169–177. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80023-9](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80023-9)
- Squire, L. R., Bayley, P. J., & Smith, C. N. (2009). Amnesia: Declarative and nondeclarative memory. *Concise Encyclopedia of Brain and Language*, 30–35.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380–1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Squires, E. J. (1996). Memory notebook training in a case of severe amnesia: Generalising from paired associate learning to real life. *Neuropsychological Rehabilitation*, 6(1), 55–66. <https://doi.org/10.1080/713755494>
- Squires, E. J., Hunkin, N. M., & Parkin, A. J. (1997). Errorless learning of novel associations in amnesia. *Neuropsychologia*, 35(8), 1103–1111. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00039-0)
- Stark, C., Stark, S., & Gordon, B. (2005). New semantic learning and generalization in a patient with amnesia. *Neuropsychology*, 19(2), 139–151. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.139>
- Stoykova, R., Matharan, F., Raoux, N., & Amieva, H. (2013). Validation d'une troisième liste de mots pour l'épreuve Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL/RI-16): Présentation de la liste C et étude de fidélité. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 11(3), 317–322. <https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0416>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sweet, W. H., Talland, G. A., & Ervin, F. R. (1959). Loss of recent memory following section of fornix. *Transactions of the American Neurological Association*, 84, 76–82.
- Thomas-Antérion, C., Basaglia-Pappas, S., Borg, C., Laroche, L., Minvielle, B., & Bedoin, N. (2009). Connaissance des nouveaux mots de la langue française dans le MCI et la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 165(10, Supplement 1), 46. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(09\)72598-6](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(09)72598-6)
- Thomas-Antérion, C., & Puel, M. (2006). *La mémoire collective, mémoire des événements publics et des célébrités: Les batteries EVE 30 et TP 30*. Groupe de Boeck.
- Tomaszczyk, J. C., Green, N. L., Frasca, D., Colella, B., Turner, G. R., Christensen, B. K., & Green, R. E. (2014). Negative neuroplasticity in chronic traumatic brain injury and implications for neurorehabilitation. *Neuropsychology Review*, 24(4), 409–427.
- Tubbs, R. S., Oakes, P., Maran, I. S., Salib, C., & Loukas, M. (2014). The foramen of Monro: A review of its anatomy, history, pathology, and surgery. *Child's Nervous System*,

- 30(10), 1645–1649. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2512-6>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory*, 1, 381–403.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6, 67–80.
- Tulving, E., Hayman, C. A., & Macdonald, C. A. (1991). Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: A case experiment. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 17(4), 595–617. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.17.4.595>
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198–204. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G)
- Van Der Linden, M. (1996). Semantic memory and amnesia: A case study. *Cognitive Neuropsychology*, 13(3), 391–414. <https://doi.org/10.1080/026432996381953>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In Van der Linden M., Agniel A.E., editors. *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 25–47). Marseille, France: Solal.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376–380. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>
- Verfaellie, M., Koseff, P., & Alexander, M. P. (2000). Acquisition of novel semantic information in amnesia: Effects of lesion location. *Neuropsychologia*, 38(4), 484–492. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00089-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00089-5)
- Voltzenlogel, V., Després, O., Vignal, J.-P., Steinhoff, B. J., Kehrl, P., & Manning, L. (2006). Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(8), 1329–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00555.x>
- Warren, D. E., & Duff, M. C. (2014). Not so fast: Hippocampal amnesia slows word learning despite successful fast mapping. *Hippocampus*, 24(8), 920–933. <https://doi.org/10.1002/hipo.22279>
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R: Wechsler memory scale-revised*. Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler adult intelligence scale-Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio, TX: NCS Pearson, 22(498), 816–827.
- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale IV (WMS-IV)*. New York, NY: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2012). *MEM-IV: Échelle clinique de mémoire de Wechsler*. ECPA.2009). *WMS-IV: Wechsler Memory Scale*. Pearson.
- Westmacott, R., & Moscovitch, M. (2001). Names and words without meaning: Incidental postmorbidity semantic learning in a person with extensive bilateral medial temporal damage. *Neuropsychology*, 15(4), 586–596. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.15.4.586>
- Wilson, B. A., Baddeley, A. D., & Kapur, N. (1995). Dense amnesia in a professional musician following herpes simplex virus encephalitis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 668–681. <https://doi.org/10.1080/01688639508405157>
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 766–780. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000683>
- Winston, G. P., Stretton, J., Sidhu, M. K., Symms, M. R., & Duncan, J. S. (2014). Progressive white matter changes following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 4, 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.004>
- Zhu, X. L., Gao, R., Wong, G. K. C., Wong, H. T., Ng, R. Y. T., Yu, Y., Wong, R. K. M., & Poon, W. S. (2013). Single burr hole rigid endoscopic third ventriculostomy and endoscopic tumor biopsy: What is the safe displacement range for the foramen of Monro? *Asian Journal of Surgery*, 36(2), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.11.008>

Appendix 1. New words questionnaire detailed list of stimuli (Thomas-Antérion et al., 2009).

1996–1997 Internaute	2006–2007 Blog
Tofu	Oméga-3
Aquagym	Accrobranche
Meuf	Bimbo
Karaoke	Car-jacking
Surpoids	Anti-âge
Micro-trottoir	Coming-out
Canyoning	Tuning
DRH	TOC
3D	USB
Lingette	Dosette

Note: The words correspond to the new French words indexed in the dictionary in 1996–1997 or in 2006–2007.

III.3. Etude 3 : Etude des comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde : données préliminaires

Etat d'avancement :

- En cours d'inclusion, fin des inclusions prévisionnelles en avril 2024

Collaboration :

- Inserm U1094 IRD U270 EpiMaCT
- 3 centres d'inclusion de patients :
 - o Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin, CH Esquirol (Centre principal)
 - o CMRR, Hôpital Nord Laennec – Nantes (Centre participant)
 - o Unité de neuropsychologie, Département de Neurologie, CHU Toulouse Purpan (Centre participant)

Niveau de participation : création du protocole de recherche, investigateur coordonnateur de la recherche, passation des tests et recueil des données, monitoring des inclusions dans les centres participants, participation à l'analyse statistique.

Cette étude a été enregistrée sous le numéro 2021-A00631-40, déclarée auprès l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III en date du 11 mai 2021. Une demande de modification substantielle visant à étendre la période d'inclusion a été accordée le 17 Mai 2023.



III.3.1. Contexte théorique

Les résultats de notre revue systématique de la littérature semblaient indiquer que la MA était étroitement liée avec la production de CR. Cependant, un certain nombre de limitations nous empêchaient de généraliser les conclusions que nous avons commencé à esquisser.

En raison de l'importante hétérogénéité des études incluses dans notre revue de la littérature sur le sujet des CR dans la MA (grande variabilité des protocoles d'évaluation cognitive, des critères d'évaluation des CR, de la qualité des études et des groupes de patients), il subsiste plusieurs incertitudes. Premièrement, la nature des CR observés dans la MA, et leur fréquence ne sont pas formellement établis. De plus, le type de déficit mnésique associé aux CR n'est pas connu, de même que le fait que cette symptomatologie ne soit pas constamment observée reste inexpliqué. En effet, une partie des patients atteints de MA (33.7 % selon notre méta-analyse) ne présenteraient pas ces comportements pathologiques. Par ailleurs, d'autres paramètres comme l'anosognosie (cf. *1.5.3. Conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer*) dans la MA et leur association éventuelle avec la symptomatologie de CR n'ont pas été investigués. Enfin et surtout, les résultats synthétisés par notre revue de la littérature ne sont pas transposables à l'AA en général du fait de la grande hétérogénéité des patients dans les études incluses qui présentaient des stades légers à sévères de la maladie. Or, l'étude des CR associés à l'AA dans la MA implique d'étudier les patients présentant une MA au début de leur maladie, là où l'AA a une probabilité forte d'être inaugurale et isolée, c'est-à-dire sans troubles cognitifs associés (Dubois et al., 2010). En effet, notre revue systématique tendait à montrer qu'avec l'étendue des troubles cognitifs, la symptomatologie des CR se modifiait (cf. *III. 1. Revue systématique de la littérature avec méta-analyse des comportements répétitifs dans la maladie d'Alzheimer*).

III.3.2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude reprend les objectifs de la thèse, à savoir :

- (1) Déterminer la nature et la fréquence des CR dans un échantillon de patients présentant une MA de stade léger.
- (2) Caractériser le type d'atteinte mnésique différenciant les patients avec et sans CR.
- (3) Déterminer le lien éventuel entre anosognosie et production de CR.

Nous avons formulé les hypothèses suivantes :

- (1) Le type de CR produits par les patients présentant une MA de stade léger serait un discours répétitif et/ou des questions répétitives.
- (2) L'atteinte mnésique distinguant les patients avec et sans CR concernerait les processus de stockage et de la familiarité, dont l'atteinte devrait être plus marquée chez les patients avec CR.
- (3) Les patients avec CR présenteraient une anosognosie plus importante que les patients sans CR.

III.3.3. Méthodologie de la recherche

III.3.3.1. Population étudiée

Il s'agissait d'une étude multicentrique, transversale, portant sur 3 groupes :

- 2 groupes de patients présentant une MA de stade léger :
 - o CR+ : patients amnésiques présentant une MA de stade léger (MMSE > 20/30) associée à des CR.
 - o CR- : patients amnésiques présentant une MA de stade léger (MMSE > 20/30) non-associée à des CR .
- 1 groupe contrôle (sujets sains)

Les patients des groupes CR+, CR- sont en cours de recrutement dans les 3 centres (Limoges, Toulouse, Nantes) dans le cadre de leur suivi de MA. Le screening des patients s'effectue au moment de leurs rendez-vous de suivi et ceux qui répondent aux critères d'inclusion se voient

proposer la participation à cette étude. La durée totale prévue de visite d'inclusion pour les patients des groupes CR+ et CR- et les sujets sains (remplissage des questionnaires et passation des tests) était de 2h15.

III.3.3.2. Calcul de l'échantillon

Nous avons défini un minimum théorique de 230 patients sur la base de l'étude de Cullen et al. (2005) qui est l'étude incluse dans notre revue systématique qui a mis en évidence la plus petite fréquence de patients atteints de MA sans symptomatologie de CR (13 % de leur effectif total). Afin de permettre suffisamment de puissance statistique dans l'analyse des performances entre les patients présentant les patients CR+ et CR-, nous avons souhaité inclure un minimum de 30 patients CR-. Le minimum de 30 patients a été déterminé dans cette étude par la différence de performances attendue entre les groupes CR+ et CR- au sous-test Reconnaissance du RL/RI-16 (Van Der Linden et al., 2004) qui évalue la familiarité en mémoire épisodique (cf. 1.1.3.3.1. *Evaluation de la mémoire épisodique*). La différence clinique significative attendue étant de 2 points sur 16 au sous-score reconnaissance (avec un écart type commun de 2, une hypothèse bilatérale pour un risque α de 0,05 et une puissance de 0,90), il nous fallait constituer 2 groupes composés au minimum de 25 sujets et au mieux de 30 sujets. Or, si l'on se base sur l'hypothèse la plus basse (13 %) pour calculer le nombre de sujets nécessaires pour parvenir à inclure 30 sujets CR-, cela nécessitait d'effectuer un screening de 230 patients ($30 \times 100 / 13 = 230$). De ce fait, les groupes CR+ et CR- ne sont pas équivalents en termes de nombre de sujets (200 patients CR+ versus 30 patients CR-). Enfin, nous avons fixé à 30 le nombre de sujets sains du groupe contrôle. La file active de patients de stades légers au CMRR de Limoges étant plus faible que le nombre d'inclusions nécessaires, nous avons choisi de recruter des centres partenaires (Nantes et Toulouse) pour nous aider à maintenir un taux d'inclusions satisfaisant. Malheureusement, la crise sanitaire liée à la Covid-19 a été un frein notable pour les inclusions.

III.3.3.3. Critères d'éligibilité

III.3.3.3.1. Critères d'inclusion

III.3.3.3.1.1. Groupes CR+ et CR-

- Hommes et femmes ayant reçu un diagnostic de MA ;
- Score au MMSE (Folstein et al., 1975) strictement supérieur à 20/30 correspondant au stade léger de la maladie (Haute Autorité de Santé, 2011) ;
- Aidant familial identifié et présent lors de la visite d'inclusion ;
- Sous mesure de protection juridique (curatelle/tutelle) ou non.

III.3.3.3.1.2. Groupe contrôle

- Hommes et femmes appariés aux patients des groupes CR+ et CR- en âge et en niveau socioculturel ;
- Score au MMSE (Folstein et al., 1975) supérieur ou égal à 26/30 (Haute Autorité de Santé, 2011).

III.3.3.3.2. Critères de non-inclusion

III.3.3.3.2.1. Groupes CR+ et CR-

- Les participants isolés (sans aidant identifié) ;
- Les participants présentant des antécédents de dépendance à l'alcool ou à tout autre toxique au cours des 12 derniers mois ;
- Les participants présentant d'autres conditions neurologiques (traumatisme crânien modéré à sévère, AVC, diagnostic de troubles du développement, autres).

III.3.3.3.2.2. Sujets sains

- Les participants présentant des antécédents de dépendance à l'alcool ou à tout autre toxique au cours des 12 derniers mois ;

- Les participants présentant d'autres conditions neurologiques (traumatisme crânien modéré à sévère, AVC, diagnostic de troubles du développement, autres).

III.3.3.3.2.3. Critères d'exclusion secondaire (tous groupes confondus)

- Ne doivent pas présenter une incapacité totale à réaliser les tests au cours de la visite de passation de tests ;

- Ne doivent pas présenter de troubles psychiatriques au moment de la visite d'inclusion ou de passation de tests.

III.3.3.4. Assignment des patients aux groupes CR+ et CR-

L'assignation de ces patients aux groupes CR+ et CR- n'avaient pas d'incidence sur le déroulement de la visite d'inclusion, le protocole d'évaluation cognitive étant identique pour les 2 groupes. Le critère d'assignation était basé sur le score au SRI (Shigenobu et al., 2002), comme suit :

- Les patients présentant une MA dont le score au SRI durant la visite d'inclusion était supérieur à 0 (i.e. qui présentaient au minimum un CR) constituaient le sous-groupe CR+ ;

- Les patients MA inclus dont le score à la visite d'inclusion au SRI était égal 0 (i.e. qui ne présentaient pas de CR) constituaient le sous-groupe CR-.

III.3.3.5. Arrêt des inclusions

Comme explicité dans le paragraphe *III.3.3.2. Calcul de l'échantillon*, le nombre d'inclusions dans le groupe CR+ est dépendant du nombre d'inclusions dans le groupe CR-. Ainsi, l'arrêt des inclusions se fera de la façon suivante :

- Pour les groupes CR + et CR - :
 - Dès l'inclusion de 30 participants du groupe CR- et que le nombre de participants du groupe CR+ est supérieur ou égal à 30.

- Dès l'inclusion de 200 participants du groupe CR+, même si le nombre de participants du groupe CR- est inférieur à 30.
- Pour les groupes sujets sains, le nombre d'inclusions indiqué est requis (sujets sains : n = 30).

III.3.3.6. Procédure des entretiens d'évaluation

Durant la visite d'inclusion, chaque patient, appartenant aux groupes CR+, CR-, ainsi que leurs aidants principaux ont été reçus individuellement au CMRR (ou dans un centre participant). Les entretiens d'évaluation du patient et de son aidant ont été réalisés séparément, dans des temps et/ou des espaces distincts. Les participants du groupe contrôle ont également été reçus individuellement, sans accompagnant. Durant la visite d'inclusion, un consentement écrit a été obtenu du patient et en fonction du groupe évalué, de son aidant ou de son tuteur. L'ensemble des participants a été évalué sur le plan cognitif selon le protocole établi comme suit.

III.3.3.6.1. Evaluation cognitive et comportementale des groupes CR+, CR-

III.3.3.6.1.1. Echelles et questionnaires

- Stereotypy Inventory Rating (SRI ; Shigenobu et al., 2002) :

- Modalités de passation :
 - Passation de manière individuelle et en face à face ;
 - Recueil de données orales ;
 - Hétéro-questionnaire réalisé uniquement auprès de l'aidant du participant.
- Description du test : le SRI (cf. *II.7. Evaluation des comportements répétitifs*) est un questionnaire qui permet d'évaluer 5 types de perturbations comportementales stéréotypées dont les comportements alimentaires, l'errance, le discours, les mouvements et les rythmes journaliers. Les aspects de fréquence et de sévérité des

comportements sont rapportés. Nous avons ajouté l’item « autres » qui permet de recenser, via la question : « votre proche présente-t-il d’autres comportements répétitifs non-mentionnés dans les questions précédentes ? » une réponse libre de l’aidant sur d’autres types de CR pouvant être présentés par le patient et non mentionnés dans le questionnaire (cf. Annexe 1).

- Cognitive Difficulties Scale (CDS ; McNair et Kahn, 1983) :

- Modalités de passation :

- Passation de manière individuelle et en face à face ;
- Recueil de données écrites ;
- Auto-questionnaire réalisé auprès du patient (CDS – partie patient) ;
- Hétéro-questionnaire auprès de l’aidant du participant (CDS – partie aidant).

- Description du test : La CDS (cf. 1.5.3.2. *Evaluation de l’anosognosie*) permet d’évaluer l’anosognosie de façon indépendante de la tâche cognitive. Il contient un questionnaire patient et un questionnaire aidant (cf. annexes 2.1 et 2.2). Il s’agit d’un questionnaire permettant d’évaluer la perception qu’ont le participant et son aidant sur les difficultés du patient dans les activités de la vie quotidienne et les répercussions de ses symptômes au quotidien. L’échelle aborde les difficultés d’attention/concentration, les difficultés de mémoire et le manque du nom propre, les difficultés praxiques, les difficultés d’orientation ainsi que les difficultés plus générales dans les activités de la vie quotidienne. Il est demandé au répondant d’évaluer sur une échelle de Likert à quel point, au cours du mois passé, il a rencontré des difficultés pour chaque item de 0 = « pas du tout » à 4 = « très souvent ». Ainsi, le score augmente avec le nombre et la fréquence des difficultés perçues. L’auto-évaluation réalisée par le patient est alors confrontée à celle de l’aidant (hétéro-évaluation), permettant d’obtenir un score de divergence :

Score de divergence = total CDS Aidant – total CDS Patient (Guerrier et al., 2019)

Un score tendant vers 0 indiquerait que le patient et l'aidant ont la même perception des difficultés du patient, en faveur de l'absence d'une anosognosie. Un score tendant supérieur à 0 serait en revanche le reflet d'une anosognosie mnésique. Enfin, un score négatif serait le signe d'une surestimation par le patient de ses propres troubles ou d'une minimisation des troubles par l'aidant.

- Memory Performance Ratio (MPR ; Morris et al., 2016) :

- Modalités de passation :

- Passation de manière individuelle et en face à face ;
- Recueil de données orales ;
- Auto-questionnaire réalisé auprès du patient.

- Description du test : le MPR permet d'évaluer l'anosognosie de façon congruente à la tâche cognitive. Il s'agit d'un questionnaire portant sur l'estimation par le participant de ses propres performances en mémoire, avant (prédiction) et après (post-diction) la réalisation du test cible (cf. annexes 2.3 et 2.4). Dans ce protocole, le participant doit juger en amont puis en aval la qualité de sa performance au test de mémoire RL/RI-16 (cf. 1.1.3.3.1. *Evaluation de la mémoire épisodique*), sur une échelle de Likert en 5 points (1 = « très mauvaise », 2 = « mauvaise », 3= « moyenne », 4= « bonne », 5= « très bonne »). Les pré- et post-dictions seront rapportées à la performance réelle du patient, permettant d'établir deux ratios :

$$\frac{\text{prédiction ou postdiction}}{\text{performance réelle}} \text{ (Morris et al., 2016)}$$

Plus le participant est précis dans la représentation qu'il se fait de sa propre performance, plus le ratio sera proche de 1. Plus l'appréciation du participant surestime ses performances réelles, plus le ratio tendra vers 5, en faveur d'une anosognosie

exécutive. Si le patient sous-estime au contraire sa performance, le ratio sera inférieur à 1.

- Conversion des scores bruts du RL/Ri-16 en score d'efficacité : il a été difficile d'arrêter un choix sur le score du RL/Ri-16 qui serait le meilleur indicateur de performance car ce test mesure de nombreux paramètres. Nous avons finalement opté pour le rappel libre différé qui nous semblaient le mieux illustrer la qualité de la performance globale. En effet, il s'agit du rappel final de l'épreuve et la distribution des performances lors de cette sous-épreuve suit la loi normale, ce qui n'est pas le cas du rappel total différé (Van der Linden et al., 2004). Cette normalité nous a permis de grader la performance en 5 points correspondants à l'estimation subjective du patient (de « très mauvaise » à « très bonne »). Nous nous sommes basés sur la distribution des performances de l'article de Van der Linden et al. (2004) pour établir la correspondance entre scores bruts et scores de qualité comme suit :

- Score compris entre 7 et 8 /16 (-2 écarts-type) = 1 (« très mauvaise performance »)
- Score compris entre 9 et 10 /16 (-1 écart-type) = 2 (« mauvaise performance »)
- Score compris entre 11 et 12 /16 (moyenne) = 3 (« performance moyenne »)
- Score compris entre 13 et 14 /16 (+1 écart-type) = 4 (« bonne performance »)
- Score compris entre 15 et 16/16 (+2 écarts-type) = 5 (« très bonne performance »)

Ainsi, un patient qui indique que sa performance sera « mauvaise » et qui produit une performance qualifiée de « très mauvaise » obtiendra le score suivant :

$$\frac{\text{prédiction ou postdiction}}{\text{performance réelle}} = \frac{2}{1} = 2$$

III.3.3.6.1.2. Tests cognitifs

La passation de l'ensemble des tests cognitifs a été réalisée de manière individuelle et en face à face et les données recueillies étaient orales et écrites. Les tests présentés aux participants étaient constitués de :

- Recueil de données écrites

- **MMSE** : Le Mini Mental State (Folstein et al., 1975) est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives conçu pour un dépistage rapide des déficits cognitifs. Ce test, sur 30 points, est universellement utilisé. En France, la version consensuelle du Mini Mental Status Examination, est établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation Cognitives (Derouesné et al., 1999). Cette échelle comporte des questions d'orientation, une épreuve d'apprentissage avec restitution immédiate, des questions de calcul, plusieurs sous-tests évaluant le langage, et des sous-tests évaluant les praxies ;
- **RL/RI-16** : Le RL/RI-16 (Van der Linden et al., 2004) permet d'évaluer les capacités d'apprentissage en mémoire épisodique verbale et notamment les processus d'encodage, de stockage et de récupération. Le test est composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes et comprend successivement une phase de contrôle de l'encodage, un rappel indicé immédiat, trois essais successifs de rappels libre et indicé, une phase de rappels libre et indicé différés (20 minutes), suivie par une phase de reconnaissance ;
- **DMS-48** : le DMS-48 (Barbeau et al., 2004) est un test de reconnaissance visuelle à choix forcé. Cette épreuve, constituée de 3 parties, consiste à présenter au participant une série de 48 items à raison d'un item par planche, puis d'évaluer dans les 2 parties suivantes (set A présenté 5 minutes avant la première phase, set B présenté 1h après le set A) sa capacité à reconnaître l'item vu dans la première phase en choix forcé avec un distracteur (48 planches à raison d'1 item cible et 1 item distracteur par planche) ;
- **BECS-GRECO** (Batterie d'Evaluation des Connaissances Sémantiques du GRECO), sous-test *Appariement sémantique* : La tâche d'appariement sémantique de la BECS-GRECO (Merck et al., 2011) permet d'évaluer l'intégrité de la mémoire sémantique. Constituée de 40 items, elle consiste à apparier en choix forcé un item-cible présenté en haut de la page avec l'un des deux autres items présentés côte à côte dans la partie inférieure de la page. L'un de ces items entretient une relation fonctionnelle ou

catégorielle avec la cible et l'autre est un distracteur sémantique (exemple : appariement de l'item cible « souris » avec le « chien » ou le « chat ») ;

- **BECS-GRECO**, sous test *dénomination orale* : Le sous-test de dénomination orale de la BECS-GRECO (Merck et al., 2011) consiste à dénommer 40 items d'objets et d'animaux dessinés au trait. Sa cotation s'effectue sur un total de 40 points ;
- **TMT** : Le Trail Making Test (TMT ; Reitan, 1958) permet d'évaluer la flexibilité mentale. Il est constitué de deux parties. La partie A du TMT consiste à relier une série croissante de chiffres allant de 1 à 25 en sélectionnant à chaque instant le chiffre pertinent parmi les 25 items possibles, tandis que dans la partie B du TMT, le sujet doit mener de front deux séries en alternance : une série de chiffres et une série de lettres (1-A-2-B-3-C... 13). Il s'agit donc de réaliser de manière alternée, deux séries automatisées sans qu'elles n'interfèrent entre elles en activant en permanence la séquence pertinente et en inhibant temporairement la seconde ;
- **Stroop Test** : Le test de Stroop (Stroop, 1935) permet d'évaluer la qualité des processus inhibiteurs. Ce test est composé de 3 épreuves : dénomination de couleurs, lecture de noms de couleurs et épreuve d'interférence. Dans l'épreuve interférence, le participant doit dénommer la couleur de l'encre avec laquelle le mot est écrit en inhibant la lecture ;
- **Test des fluences verbales** : L'objectif général du test des fluences verbales (Tombaugh et al., 1999) est de vérifier la capacité des sujets à accéder au stock lexical et la mise en place de stratégies pour générer le plus de mots possibles en un temps donné. Les deux types de fluences verbales utilisés ici sont la fluence verbale phonologique et sémantique. La fluence verbale phonologique requiert de générer le plus de mots possible débutant par une lettre donnée, alors que la fluence verbale sémantique demande au sujet de fournir des mots appartenant à une catégorie sémantique donnée ;

- **WAIS-III**, sous-test *Mémoire des chiffres* : Cette sous-épreuve de la Wechsler Adult Intelligence Scale 3^{ème} édition (WAIS-III ; Wechsler, 1997), permet de mesurer les empanns endroit et envers, qui sont le reflet des capacités de manipulation des informations en mémoire de travail verbale. Cette épreuve comporte deux tâches successives : dans une première tâche, le participant doit répéter une série de chiffres après l'énonciation par l'expérimentateur dans le même ordre que lui (ex : « 6-2-3 » → « 6-2-3 »). Dans une deuxième tâche, le participant doit répéter une série de chiffre dans l'ordre inverse d'énonciation de l'expérimentateur (ex : « 6-2-3 » → « 3-2-6 »). Il y a deux essais par items ;
- **Figure de Rey**, *copie* : La copie de la figure de Rey (Osterrieth, 1944) a pour objectif d'évaluer les capacités visuo-constructives au moyen de la copie d'une figure géométrique complexe et abstraite, cotée sur 36 points ;
- **BREP** : La batterie d'évaluation brève des praxies gestuelles (BREP ; Mahieux-Laurent et al., 2009) permet d'évaluer les praxies gestuelles idéomotrices selon trois dimensions différentes : exécution sur commande verbale de gestes symboliques (cinq gestes ; cotation sur 5 points), exécution de mimes d'action (cinq gestes ; cotation sur 10 points) et imitation de gestes abstraits (huit gestes : cotation sur 8 points).

III.3.3.6.2. Evaluation cognitive et comportementale du groupe contrôle (sujets sains) :

Les sujets sains du groupe contrôle suivent la même procédure à l'exception des questionnaires SRI et CDS qui ne leur sont pas présentés, car ces questionnaires nécessitent une évaluation réalisée par un tiers. En revanche, tout comme les groupes CR+ et CR-, les sujets du groupe contrôle réalisent le MPR en amont et en aval du RL/RI-16 et réalisent l'ensemble des tests neuropsychologiques présentés dans le paragraphe *III.3.3.6.1.2. Tests cognitifs*.

III.3.4. Résultats préliminaires

Cette étude est toujours en cours, avec un nombre total de 22 patients présentant une MA inclus dans les groupes CR+ et CR- et nous n'avons pas encore inclus de sujets sains du groupe contrôle.

III.3.4.1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques de l'échantillon CR+ et CR- ainsi que les résultats aux tests neuropsychologiques sont résumés dans le tableau 1. Les groupes CR+ et CR- ne présentaient pas de différences significatives concernant l'âge, le sexe et le niveau socioculturel.

Tableau 1. Données démographiques (groupes CR+ et CR-)

	CR+	CR-	Significativité
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Age	73,08 (4,2)	75,29 (4,7)	0.570
Sexe (F/H)	8/6	5/3	0.584
NSC	2,08 (1,2)	2,71 (1,2)	0.402

III.3.4.2. Résultats de l'évaluation de la nature et de la fréquence des CR

Parmi ces 22 patients atteints de MA, 63.6 % (n = 14) présentaient au moins un CR identifié par l'aidant et ont été assignés dans le groupe CR+. En revanche, 36.4 % ne présentaient pas de CR identifié (n=8). La figure 11 montre le type de CR observé dans le groupe CR+ et leur fréquence. Il apparaît que le discours répétitif est le plus fréquent des CR (présent dans 71.4 % des sujets CR+), suivi du comportement alimentaire (50 %), des mouvements répétitifs (28.6%), de la déambulation (21.4 %), puis du rythme journalier (7.1 %)

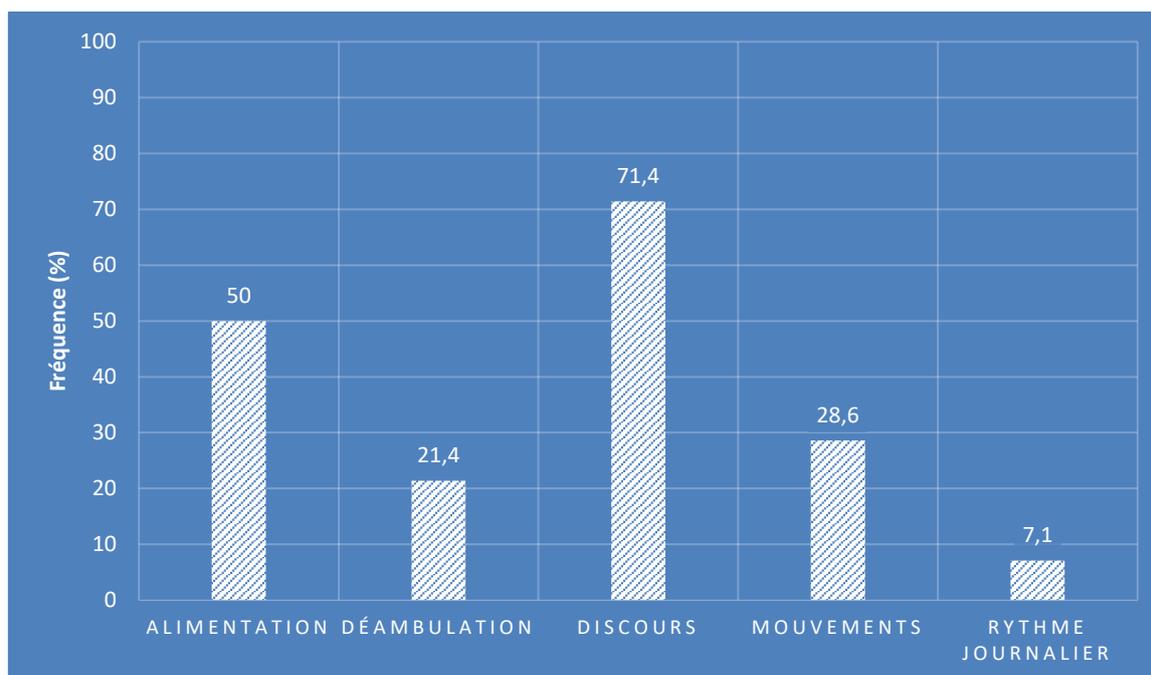


Figure 11. Type et fréquence de CR dans le groupe CR+

III.3.4.3. Résultats de l'évaluation cognitive des sujets CR+ versus CR-

Les résultats aux tests neuropsychologiques sont présentés dans le tableau 2. Aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes au niveau des tests évaluant la mémoire épisodique verbale (RL/RI-16) et la familiarité en mémoire épisodique visuelle (DMS-48).

Tableau 2. Résultats aux tests neuropsychologiques (groupes CR+ et CR-)

	CR+ Moyenne (ET)	CR- Moyenne (ET)	Significativité
Score MMS	23,54 (1,5)	24,29 (1,8)	0,616
RL/RI16_Rimm	12,38 (3,4)	13,71 (2)	0,664
RL/RI16=3RL	7,92 (9)	6,86 (4,8)	0,664
RL/RI16=3RL_p	0,62 (1,7)	0 (0)	0,616
RL/RI16=3RL_int			
RL/RI16=3RT	23,77 (13,1)	21,57 (9,3)	0,868
RL/RI16=3RI_int	7,7 (5,7)	10 (4,9)	0,267
RL/RI16_Rec	13,7 (2,3)	14,14 (1,8)	0,636
RL/RI16_Rec_OM	2,31 (2,32)	1,9 (1,8)	1,000

RL/RI16_Rec_FR	3,4 (5,35)	2 (2,24)	0,689
RL/RI16_RLD	2,1 (3,7)	1,14 (1,46)	0,689
RL/RI16_RLD_p	0,23 (0,83)	0 (0)	0,799
RL/RI16_RTD	6,31 (5,3)	6,43 (3,41)	0,535
RL/RI16_RID_int	2,8 (1,83)	4,43 (2,44)	0,110
DMS-48_SetA	37,4 (5,1)	39,9 (4,1)	0,165
DMS-48_SetB	35,15 (5,52)	37 (6,22)	0,365
EmpanEndroit	5,3 (1,3)	6 (0,8)	0,374
EmpanEnvers	3,8 (1)	4,71 (0,5)	0,121
TMTA_sec	60,85 (26,54)	46,57 (25,55)	0,110
TMTB_sec	239,85 (157,78)	130,71 (57,1)	0,095
TMTB_erreurs	2 (1,47)	0,63 (0,74)	0,024*
Stroop_Interf_sec	219,77 (90,2)	157,29 (45,16)	0,110
Stroop_Interf_ENC	4,92 (5,7)	3,14 (4,3)	0,664
Stroop_Interf_EC	3,62 (4,2)	2,86 (4,1)	0,664
Praxies-GS	4,54 (0,7)	4,71 (0,5)	0,595
Praxies-MA	8,92 (1,2)	9 (1,2)	0,972
Praxies-GA	7 (1,22)	7,3 (0,76)	1,000
FCRO_score	25,77 (8,16)	27,43 (4,19)	0,920
Flu_P	16,85 (4,56)	19,71 (9,52)	0,570
Flu_P_int	0,31 (0,63)	0,29 (0,49)	0,815
Flu_P_pers	2,62 (2,87)	4,43 (4,47)	0,441
Flu_Ani	15,92 (4,5)	17,3 (8,32)	0,973
Flu_Ani_int	0,15 (0,38)	0,14 (0,38)	0,764
Flu_Ani_pers	1,38 (1,71)	2 (3)	0,616
AppariementBECS	39 (1,23)	39,43 (1,13)	0,570
Déno_score	38,23 (1,24)	37,57 (3)	0,973

La seule différence significative aux tests cognitifs observée entre les groupes concernait le nombre d'erreurs au TMTB, significativement plus important dans le groupe CR+ (CR+ : 2.00 ± 1.47 vs CR- : 0.63 ± 0.74 ; p = 0.024).

III.3.4.4. Résultats de l'évaluation de l'anosognosie des sujets CR+ versus CR-

Les résultats aux tests évaluant l'anosognosie sont présentés dans le tableau 3.

	CR+	CR-	Significativité
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
CDS_P (/156)	54,5 (25)	34,38 (16)	0,059
CDS_A (/156)	74,9 (20,9)	39,88 (13,3)	< 0,001
CDS_Score de divergence	20,4 (21,1)	5,5 (22,6)	0.188
MPR - prédiction	2,38 (0,58)	2,63 (0,52)	0,402
MPR – post-diction	2,02 (0,65)	2,25 (0,71)	0,482

Tableau 3. Résultats aux échelles CDS (McNair et Kahn, 1983) et MPR (Morris et al., 2016) pour les groupes CR+ et CR-

L'unique différence significative observée en termes de perception des troubles du patient concernait l'intensité des troubles perçus par les aidants, plus importante dans le groupe CR+ que dans le groupe CR-. En revanche, le score de divergence n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. A noter cependant que le ratio était très proche de 0 pour le groupe CR-.

III.3.5. Discussion des résultats préliminaires

Avant d'entreprendre toute discussion relative à ces résultats, il convient de rappeler que les analyses en cours sont préliminaires, se fondant sur un effectif de 14 patients pour le groupe CR+ et de 8 patients pour le groupe CR-, bien en deçà du seuil requis de 30 patients pour chacun des groupes. Gardant cette considération à l'esprit, les premières observations issues de cette étude semblent révéler que près des deux tiers (63.6 %) des patients atteints de MA présentent manifestent une symptomatologie de CR. Le profil de cette symptomatologie est caractérisé par un discours répétitif prédominant (71.4 % des patients CR+) et des comportements alimentaires répétitifs en deuxième lieu (50 % des patients CR+). Le discours répétitif ressort majoritairement de cette analyse et est cohérent avec les données de la littérature sur le sujet. En revanche, les données sur les comportements alimentaires répétitifs sont un peu plus surprenantes car ces derniers sont retrouvés chez la moitié de l'effectif de notre étude présentant des CR, ce qui n'est pas une donnée courante de la littérature.

L'examen des performances cognitives entre les groupes CR+ et CR- a révélé des performances globalement homogènes entre les 2 groupes. Toutefois, une exception notable concerne la performance au TMTB, dont le nombre d'erreurs commis est significativement plus important dans le groupe CR+ que dans le groupe CR- ($p = 0.024$). Cette différence en termes de performances exécutives pourrait expliquer la forte proportion de patients présentant des CR alimentaires. L'existence de troubles exécutifs dans notre échantillon de patients pourrait impliquer un phénomène de simplification de la cuisine qui pourrait devenir redondante en compensation des troubles de la planification, l'individu ne réalisant plus que les recettes simples qu'il connaît bien.

Contrairement à nos attentes initiales, aucune différence significative concernant les épreuves de rappel ou de reconnaissance n'a été mise en évidence. Nous voyons plusieurs explications possibles à cette observation inattendue :

- 1) Ce résultat serait la résultante d'un biais lié au fait que l'analyse ait été effectuée avant l'achèvement de la collecte des données. Comme indiqué en préambule de la discussion, seuls 14 patients du groupe CR+ et 8 patients du groupe CR- ont été inclus, soit bien en dessous du seuil escompté de 30 patients requis pour observer une différence au sous-test reconnaissance du RL/RI-16 (cf. *III.3.3.2. Calcul de l'échantillon*).
- 2) Les dysfonctionnements exécutifs seraient en cause dans la manifestation des CR tôt dans la MA : c'est une hypothèse qui a cours dans la littérature (Cullen et al., 2005 ; Gleichgerrcht et al., 2011), mais qui est en contradiction avec d'autres études qui lient cette symptomatologie avec le déficit en mémoire épisodique (Kishimoto et al., 2010 ; Pekkala et al., 2008 ; Traykov et al., 2005), et qui est incompatible avec nos observations faites chez le patient AD qui présente des CR dans un contexte de troubles cognitifs confinés à la mémoire épisodique (cf. paragraphe *III.2 Etude 2 : Relation entre mémoire sémantique et mémoire épisodique : étude d'un cas d'amnésie antérograde sévère*). De plus, les CR sont également une caractéristique de l'ictus

amnésique dont le trouble cognitif principal est l'AA (Caplan, 2022 ; Hodges et Warlow, 1990). Cependant, bien que l'atteinte en mémoire antérograde soit prégnante et au premier plan dans l'ictus amnésique, les patients pourraient également présenter des troubles exécutifs (Jäger et al., 2009).

- 3) Alors que notre objectif était d'évaluer des patients atteints de MA de stades légers, il est fortement probable que le screening de nos patients réalisé au moyen du MMSE n'ait pas permis d'écarter les patients présentant des formes plus avancées de la maladie. En effet, bien que le score de 20/30 et plus soit un seuil préconisé pour catégoriser les formes légères (HAS, 2011), nous craignons que ce test de débrouillage à lui seul ait manqué de spécificité. Un argument fort en ce sens sont les résultats à l'échelle CDS, qui permet de mesurer l'intensité des troubles cognitifs perçue par les patients eux-mêmes et par les aidants. L'intensité des troubles cognitifs perçue par les aidants du groupe CR+ était significativement plus élevée que celle des aidants du groupe CR- ($p < 0.001$). De plus, il existait également une différence proche de la significativité concernant la perception des patients, qui jugent leurs troubles de façon légèrement plus défavorable dans le groupe CR+ que dans le groupe CR- ($p = 0.059$). Ces données semblent indiquer qu'il existe une différence notable en termes d'intensité de troubles cognitifs entre les 2 groupes, mais elles pourraient également être le reflet de l'impact délétère de la symptomatologie des CR sur la perception des troubles cognitifs. Si les résultats définitifs des inclusions devaient confirmer une atteinte exécutive plus marquée dans le groupe CR+ que dans le groupe CR-, une façon de contourner le problème serait de réaliser une analyse en sous-groupe en fonction du type d'atteinte cognitive (mnésique uniquement versus troubles cognitifs mixtes), ce qui pourrait permettre de préciser les spécificités des patients présentant une atteinte mnésique isolée.

Au moment où sont réalisées ces analyses, le lien entre anosognosie indépendante à la tâche (de type mnésique) et production de CR n'est pas confirmé. Les résultats au test du MPR ne

permettent pas non plus d'envisager de différence en termes de d'anosognosie congruente à la tâche entre les 2 groupes, qui pourrait cependant être légèrement présente dans les deux groupes (ratios supérieurs à 1), bien qu'on ne puisse pas conclure sans les performances à venir du groupe contrôle. Pour conclure, il nous paraît impératif de recueillir l'intégralité des résultats pour garantir une interprétation plus sereine et éclairée des données.

PARTIE IV. Synthèse et discussion générale

Partie IV. Synthèse et discussion générale

Au cours de cette thèse, nous avons exploré la symptomatologie des CR dans l'AA au moyen de plusieurs études. Une étude de cas a été réalisée auprès d'un patient présentant une AA hippocampique de cause non-dégénérative, une revue systématique de littérature avec méta-analyse a été effectuée dans le contexte de la MA, et enfin une étude est toujours en cours de réalisation, incluant des patients présentant une MA. La diversité des approches de recherche adoptées a été pensée pour aborder ce domaine de recherche encore peu exploré sous différents angles et perspectives. Les objectifs de cette thèse étaient de déterminer la nature, la fréquence et les déficits mnésiques associés aux CR dans l'AA, ainsi que d'étudier leur lien éventuel avec l'anosognosie.

Comme nous l'avons vu, la littérature sur le sujet des CR est extrêmement rare dans l'AA, la plupart des études étant concentrée dans le champ de la MA. Pourtant, dans l'article de Parkin et Barry (1991), un des propos des auteurs semble indiquer que l'évidence du phénomène est communément admise. Ainsi, au sujet d'une patiente présentant des troubles de la mémoire, les auteurs écrivent « *[she] rarely showed the repetitive conversation typical of amnesic patients.* ». Bien que ce phénomène soit considéré comme typique, notre revue systématique de la littérature a révélé que sa documentation demeurerait très limitée. Nous voyons 2 facteurs explicatifs de ce désintérêt :

- a) L'absence de taxonomie claire des CR dans la littérature, qui n'est d'ailleurs pas propre qu'à l'AA et qui a d'ailleurs d'abord été signalée dans l'étude des troubles neurodéveloppementaux : cette difficulté serait due à l'existence de terminologies multiples ainsi qu'à l'hétérogénéité des symptômes (Bodfish et al., 2000 ; Langen et al., 2011 ; Wallesch, 1990).
- b) Une manifestation paradoxale : D'un côté, nous pensons qu'il existe un raccourci intuitif qui pousse à établir une relation de causalité directe entre l'oubli et le CR dans l'AA : si le patient amnésique se répète ou radote, c'est supposément parce qu'il oublie.

Cependant, ce type de vision fait courir le risque d'occulter d'éventuels facteurs cachés. Par ailleurs, un autre raccourci intuitif, paradoxal car incompatible avec la première explication, pourrait créer une confusion. Celui-ci tendrait à assimiler le caractère répétitif des CR observés dans l'AA à des troubles exécutifs. A juste titre, nombre de réponses répétitives (notamment les stéréotypies et les persévérations) sont effectivement sous-tendues par des troubles exécutifs (Cullen et al., 2005 ; De Lucia et al., 2015 ; Gleichgerrcht et al., 2011 ; Pekkala et al., 2008). Nous avons observé l'effet de ce paradoxe entre origine mnésique et exécutive dans un article de Jäger et al. (2009), qui reconnaissent une difficulté au moment de catégoriser les erreurs : « [...] *it is unclear whether word repetitions result from perseverative tendencies or whether they are a simple consequence of the amnesic syndrome.* »

Ainsi, l'absence de cadre théorique clair sur cette thématique pourrait avoir constitué un frein à leur étude. A ce sujet, le philosophe Joseph Agassi proposait que les problèmes scientifiques les plus ignorés étaient ceux dont les cadres théoriques étaient les plus flous (Agassi, 1975).

IV.1. Fréquence, nature, et déficits mnésiques associés aux CR dans l'AA

Les données que nous avons synthétisées dans la méta-analyse réalisée dans le contexte de cette thèse, sur la base de 10 études, ont révélé une fréquence globale de 66.3 % (95 % IC : 55.5 ; 77.1) de CR dans la MA. Il est important de noter que la question relative à l'absence de CR au sein de cette pathologie n'a pas été explicitement abordée ni étayée dans la littérature scientifique existante. Dans notre étude en cours, nous observons une fréquence provisoire de 63.6 % de patients présentant une MA en association avec une symptomatologie de CR, ce qui semble cohérent avec les données de la littérature. Dans les cas d'AA d'étiologies hippocampiques autres que la MA, comme l'ictus amnésique, les CR sont présents et font d'ailleurs partie des critères diagnostiques les plus récents (Caplan, 2022). Notre étude de cas d'un patient présentant une AA sévère de cause non-dégénérative a également mis au

jour la présence de CR pluriquotidiens et dont le retentissement sur l'entourage était significatif. L'ensemble de ces observations semble concorder vers le fait que le phénomène est majoritairement retrouvé dans l'AA, indépendamment de son étiologie, à l'exception de l'amnésie développementale où la symptomatologie semble beaucoup moins fréquente (cf. paragraphe IV.3.1.5. *Redondance du comportement* pour une discussion à ce sujet).

Concernant la nature et les type de déficit mnésique associé aux CR dans l'AA, les données apportées par la revue de la littérature sur la MA révèlent l'existence de deux phénomènes distincts, divergent en termes d'expression, de moment d'apparition et de mécanismes sous-jacents : D'une part, une symptomatologie principalement verbale, inaugurale, étayée par des troubles mnésiques, et d'autre part, une symptomatologie plus comportementale et plus tardive, sous-tendue par des troubles exécutifs. L'évolution de la symptomatologie de CR observée dans la MA semble propre à cette étiologie de par sa nature intrinsèquement évolutive (Dubois et al., 2010) et n'est pas observée dans les étiologies non-dégénératives de l'AA. Dans le contexte neurodégénératif, le stade débutant de la MA est crucial pour l'étude des CR dans l'AA, car c'est lors des premiers stades de la maladie que le syndrome amnésique est le plus isolé (Dubois et al., 2010). La symptomatologie de CR associée aux stades légers de la maladie et à de faibles performances en mémoire épisodique se caractérise par un pattern de CR prédominant en modalité verbale, caractérisés par des questions répétitives et des phrases/histoires répétitives (Cook et al., 2009 ; Cullen et al., 2005 ; Kishimoto et al., 2010 ; Reeve et al., 2017 ; Yamada et al., 2020). Malheureusement, les études incluses dans cette revue n'ont pas recherché le type d'atteinte mnésique responsable des CR dans la MA.

Dans notre étude en cours, les analyses préliminaires ont révélé que les CR se manifestaient majoritairement par un discours répétitif (71.4 % des patients CR+) mais aussi par des comportements alimentaires répétitifs dans 50 % des sujets faisant partie du groupe CR+. Concernant le discours répétitif, ce résultat est cohérent avec les données de la littérature (le discours ou questionnement répétitif est observé dans 68.5 % de l'effectif total des patients de

l'étude de Cullen et al., 2005, 76 % dans l'étude de Cook et al., 2009, 90.8 % dans l'étude de Reeve et al., 2017). Concernant les CR alimentaires, ce résultat est assez inattendu mais nous faisons l'hypothèse que ces comportements sont la conséquence d'une mauvaise sélection des patients. En effet, les premières analyses statistiques indiquent une différence significative inattendue portant sur la performance exécutive entre les patients présentant et ne présentant pas la symptomatologie de CR. L'hypothèse retenue est que l'outil utilisé pour catégoriser les patients de stade léger manquait de spécificité dans ce cas de figure ; par conséquent, un nombre significatif et indésirable de patients présentant des troubles exécutifs aurait été inclus dans notre étude. Nous pensons que le phénomène devrait continuer de se vérifier avec la poursuite des inclusions et avons proposé plusieurs pistes pour tenter de lever cet obstacle (cf. III.3.5. *Discussion des résultats préliminaires*). Ainsi, notre étude en cours ne nous éclaire pour le moment pas sur le type d'atteinte mnésique associée à la présence ou l'absence de CR.

Enfin, notre étude de cas portant sur le patient AD présentant une AA hippocampique d'étiologie non-neurodégénérative a également révélé l'existence de CR très nets avec des répercussions notables sur l'entourage. Ces derniers se caractérisaient par un discours répétitif extrêmement fréquent et de sévérité modérée avec notamment des questions répétitives et des propos répétitifs, et un quotidien très ritualisé. Toutes les activités quotidiennes du patient AD semblaient strictement définies à l'avance et répertoriées dans son agenda pour être ensuite scrupuleusement effectuées. Comme nous l'observions, cette dernière catégorie de CR semblait davantage la conséquence de techniques de compensation surappries dans le cadre de sa rééducation post-opératoire qu'à d'authentiques CR. En l'absence de troubles cognitifs significatifs autres que l'atteinte en mémoire épisodique verbale, il semble que le discours répétitif et les questions répétitives qu'il présente soient imputables à l'AA chez ce patient.

Bien que nos études présentent certaines limites, il apparaît clairement que le discours répétitif est la manifestation répétitive prédominante dans l'AA. Ainsi, les CR observés dans l'AA

semblent spécifiques à ce syndrome et devraient à notre sens être dissociés des CR fronto-striataux observés dans d'autres pathologies (Josephs et al., 2008 ; Langen et al., 2011 ; Prioni et al., 2012).

IV.2. Comportements répétitifs et anosognosie

Dans la littérature, il n'existe à notre connaissance pas d'études évaluant le lien entre anosognosie et CR dans l'AA. Comme décrit dans le paragraphe *1.5.3.1. Définition de l'anosognosie*, il existe plusieurs types d'anosognosie : l'anosognosie mnésique, exécutive et primaire. Dans l'AA, l'anosognosie a surtout été étudiée dans la MA (Chapman, 2019), où il a été proposé que la non-conscience des troubles, quand elle est présente, se caractérise par une anosognosie mnésique (Morris et Mograbi, 2013). Les premiers résultats de notre étude en cours d'inclusion ne permettent pas de conclure à une différence en termes d'anosognosie mnésique et d'anosognosie exécutive entre le groupe de patients présentant une symptomatologie de CR et le groupe de patients ne présentant pas cette symptomatologie. Pourtant, il pourrait se dessiner une tendance, car les évaluations indépendantes à la tâche réalisées par les patients du groupe CR- semblent beaucoup plus proches de celles de leurs aidants, alors qu'on semble observer une différence plus nette entre les patients et les aidants du groupe CR+. La poursuite des inclusions permettra d'obtenir la puissance statistique requise pour tirer les conclusions finales sur cette question. Enfin, il pourrait exister une anosognosie congruente à la tâche dans les deux groupes, avec des ratios moyens supérieures à 2 à la fois en pré- et post-diction et ce, dans les deux groupes, ce qui semble être le signe d'une sous-estimation des performances mnésiques dans les 2 groupes. L'inclusion du groupe de sujets sains permettra de déterminer si le phénomène d'anosognosie congruente à la tâche se vérifie par des différences d'auto-évaluations. Une évaluation de la conscience des troubles a également été réalisée auprès du patient AD dans le cadre de son suivi clinique au CMRR au moyen de la CDS et n'était pas en faveur d'une anosognosie mnésique. Ce résultat peut paraître contre-intuitif, néanmoins il s'explique par la capacité du patient à apprendre certaines informations grâce à sa mémoire sémantique, objectivée dans l'étude 2. Nous pensons

qu'avec le temps, le patient a ainsi pu mettre à jour sa base de données personnelle (Morris et Mograbi, 2013) par sémantisation des informations relatives à l'efficacité de ses performances cognitives.

IV.3. Mécanismes des CR amnésiques

Il ressort de nos analyses que les CR dans l'AA sont caractérisés de façon prédominante par un discours répétitif et des questions répétitives, probablement sous-tendue par une atteinte spécifique en mémoire épisodique. A ce jour, aucune hypothèse n'a été proposée pour expliquer la symptomatologie des CR dans l'AA. Nous nous proposons de formuler un modèle théorique provisoire, fondé sur les observations tirées de notre étude de cas du patient AD, de notre revue systématique de la littérature et des résultats préliminaires de notre étude en cours. D'autres études nous semblent nécessaires pour étayer la validité de ce modèle.

Nous nous sommes inspirés de deux modèles théoriques pour expliquer les CR dans l'AA : la contingence à 3 termes théorisée par B.F. Skinner (Skinner, 1965) et le modèle CAM de Morris et Mograbi, 2013 (cf. *1.5.3.1. Définition de l'anosognosie*). L'adaptation de ces modèles n'est pas une remise en cause de leur pertinence ; il s'agit plutôt d'une transposition de ces derniers dans un cadre théorique différent.

Au centre de la théorie de Skinner, la contingence ABC (Antécédent – Behavior – Consequence) encore appelée la contingence à 3 termes (Skinner, 1965), qui permet d'expliquer les relations entre un stimulus, un comportement et ses conséquences. Le stimulus (ou l'antécédent) augmente la probabilité d'apparition d'un comportement/réponse. Ce comportement entraîne des conséquences, qui vont en retour renforcer positivement ou négativement ce comportement, c'est-à-dire qu'elles vont augmenter ou diminuer la probabilité de réapparition de ce comportement dans une situation similaire ultérieure (cf. Figure 12).



Figure 12. Principe de la théorie de la contingence à 3 termes (contingence ABA), d'après Skinner (1965). Notons que dans ce schéma, le stimulus ne conduit pas nécessairement à l'apparition du comportement, mais augmente sa probabilité d'apparition.

A titre d'exemple, à l'approche d'une période d'examens, le comportement attendu d'un étudiant est de réviser les matières concernées par ces examens. Si les révisions sont efficaces, cela augmente la probabilité de réussite aux examens, réussite qui agit comme un feedback positif pour l'étudiant, renforçant positivement sa propension à travailler lors d'examens ultérieurs. Dans le cas d'un échec, deux cas de figures sont possibles. Le renforcement négatif module le travail de révision ultérieur, que ce soit en changeant de méthode de travail ou en augmentant l'effort de révision, dans le but d'éviter activement les mauvais résultats, qui sont perçus comme une sanction négative. Alternativement, l'étudiant peut abandonner son cursus ou les études en général, pour éviter d'être confronté de nouveau à la sanction négative (voir Figure 13).



Figure 13. Illustration de la théorie de la contingence à 3 termes avec l'exemple d'un étudiant en période de révision.

Plus tard, un quatrième terme de contingence a été ajouté, la *situation*, dans le but de mieux comprendre le comportement de l'individu dans un contexte spécifique (Novak et Peláez, 2004). La situation influencerait l'interaction entre le stimulus, le comportement et les conséquences, en modifiant l'intensité et les propriétés des stimuli et des comportements engagés dans cette interaction (Clément, 2013).

Dans la continuité des modèles de contingence, un modèle connexionniste récent a théorisé les liens entre mémoire épisodique et prise de décision (cf. Figure 14).

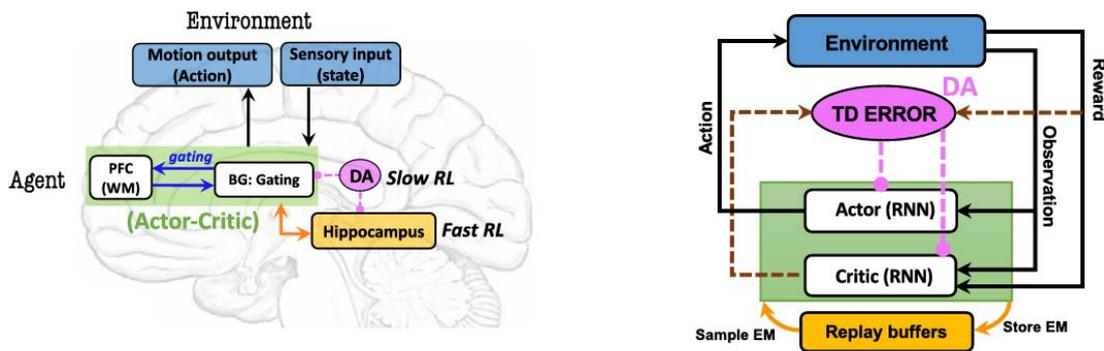


Figure 14. Modèle anatomique et connexionniste de l'apprentissage par renforcement (Zhang et al., 2021). PFC = Prefrontal cortex ; WM = Working Memory ; BG = Basal Ganglia ; DA = Dopamine ; RL = Reinforcement Learning ; TD = Temporal Difference)

Dans ce modèle, les auteurs montrent que des réseaux de neurones entraînés au travers de l'apprentissage par renforcement utilisaient des informations en mémoire pour résoudre plus rapidement les opérations de prise de décision. Ces auteurs concluaient que la mémoire épisodique a pour rôle de fournir les informations saillantes nécessaires pour une prise de décision rapide et efficace (Zhang et al., 2021). Ce modèle, axé sur l'apprentissage, ne nous renseigne cependant pas sur les effets de l'atteinte en mémoire épisodique sur le comportement.

Nous nous sommes également inspirés du modèle CAM (Morris et Mograbi, 2013) qui théorise le phénomène d'anosognosie (cf. 1.5.3. *Conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer : l'anosognosie*). Ce modèle a retenu notre attention car de la même façon que l'anosognosie correspondrait, de façon simplifiée, à une incapacité à percevoir une différence entre une performance à un temps t sur une tâche donnée et le niveau de performances habituel, nous pensons que la symptomatologie de CR correspondrait dans l'AA à la non-détection d'un antécédent récent lié à la situation vécue par le sujet (antécédent situationnel), par défaut de stockage en mémoire épisodique et par défaut de familiarité.

IV.3.1. Proposition d'un modèle cognitif appliqué à la symptomatologie de CR dans l'AA

Pour illustrer la symptomatologie CR dans l'AA, prenons deux exemples indépendants d'une même situation issue de la vie quotidienne, l'un vécu par un individu sain et l'autre par un individu présentant une AA en raison d'une MA débutante. Dans cette illustration, ces 2 individus doivent conduire un ami à un rendez-vous médical à l'hôpital programmé le lendemain. Ces individus consultent leur agenda la veille du rendez-vous pour anticiper la journée du lendemain. Ils aperçoivent la note qui leur rappelle le rendez-vous qui a lieu à un horaire précisé dans l'agenda, mais se pose la question pratique de l'heure à laquelle l'ami souhaite partir vers le lieu de rendez-vous. Dans les deux situations, les individus vont, par convenance sociale, téléphoner à cet ami pour s'enquérir de l'heure de départ souhaitée. Dans le cas de l'individu sain, si l'appel a effectivement lieu et que l'information recherchée est transmise par son ami, le fait de consulter son agenda ultérieurement et de revoir la note au sujet du rendez-vous médical a peu de chances d'amener la personne à rappeler cet ami (hors raison spécifique) car un récent échange téléphonique a eu lieu à ce sujet. Dans le cas de l'individu présentant une MA débutante caractérisée par une AA, si l'appel a effectivement lieu et que l'information recherchée est transmise par son ami, le fait de revoir ultérieurement la mention dans l'agenda peut tout de même amener le sujet à rappeler son ami, et ce, théoriquement autant de fois que l'agenda est consulté. Il est important de noter que dans le cas de figure qui nous intéresse, les appels téléphoniques ultérieurs et répétés du sujet amnésique n'ont pas lieu par omission de l'horaire précisé par son ami, mais par omission d'avoir déjà appelé cet ami à ce sujet. Il nous paraît important de procéder à une identification des termes de cette situation en analysant leurs relations afin de dégager une compréhension éclairée du mécanisme général sous-jacent.

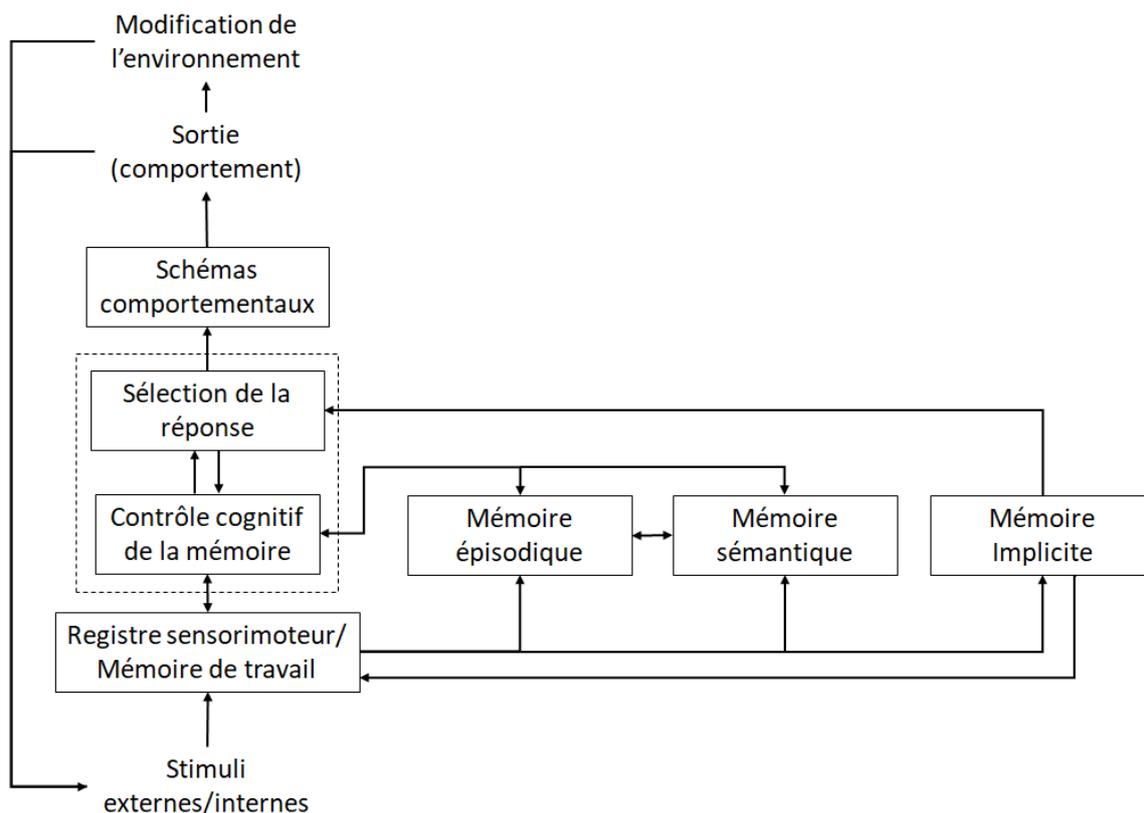


Figure 15. Proposition d'un modèle cognitif appliqué à la symptomatologie de CR amnésiques.

Une façon de modéliser cette situation fictive est de rendre compte des interactions entre la mémoire, le contrôle exécutif, le comportement et leurs relations avec l'environnement dans lequel se trouve l'individu, dans le but de pouvoir rendre compte du mécanisme pathologique à l'origine des CR (cf. Figure 15). Ce modèle cognitivo-comportemental repose sur la notion selon laquelle les comportements et les opérations cognitives d'un individu sont guidés par ses objectifs, ses plans, ses besoins et le contexte dans lequel il est mû, ce qui est connu sous la notion de *contrôle cognitif* (Badre et al., 2009 ; Badre et Wagner, 2007). Le principe général de notre modèle est qu'un stimulus ou un ensemble de stimuli externes/internes vont être traités par les registres de mémoire à court et très court terme et vont activer ou non les représentations en mémoire associées. Les modules de contrôle cognitif comparent le stimulus d'entrée avec les informations récupérées en mémoire et vont en retour sélectionner une réponse/comportement adapté à la situation en cours. Ce comportement va modifier

l'environnement du sujet, ces modifications étant en retour traitées comme de nouveaux stimuli.

IV.3.1.1. Niveau perceptif et mnésique du traitement de l'information

Dans notre modèle, les stimuli (externes et/ou internes) sont traités en premier lieu par les différents systèmes de mémoire à court et à long terme. Ces stimuli n'ont pas le même statut selon qu'ils aient un potentiel évocateur ou non : nous considérons que les stimuli qui ont la capacité d'évoquer en mémoire un antécédent situationnel sont des indices situationnels. Dans notre exemple, l'agenda constitue un indice situationnel, et le souvenir de l'appel téléphonique effectué auprès de son ami pour repréciser l'heure effective de départ, un antécédent situationnel.

Les stimuli d'entrée peuvent activer de manière automatique et selon un processus bottom-up des représentations en mémoire nécessaires à la réalisation de nos objectifs en cours, mais dans bien des cas, le rappel d'informations pertinentes nécessite un processus de rappel contrôlé de type top-down, sous-tendu par le module de *contrôle cognitif de la mémoire* (Badre et Wagner, 2007).

IV.3.1.2. Niveau exécutif : le contrôle cognitif de la mémoire

Le module de contrôle cognitif de la mémoire est un ensemble de processus exécutifs permettant de retrouver efficacement les informations pertinentes et nécessaires à la réalisation des objectifs de l'individu (Barredo et al., 2015). Les processus de contrôle cognitif de la mémoire interagiraient de 2 façons avec la mémoire : en optimisant le rappel d'une information mnésique par l'élaboration d'indices ou l'activation de représentations sémantiques, et/ou en privilégiant l'accès à certains détails du contenu de l'information mnésique en fonction du contexte et des critères d'intérêt fixés pour le rappel. Il a été montré que les structures cérébrales sous-tendant le contrôle cognitif de la mémoire étaient plus ou moins activées selon les situations de rappel, et selon la demande qu'implique la tâche à réaliser. Quand la tâche nécessite un rappel contrôlé de l'information, les structures cérébrales

sous-tendant le contrôle cognitif de la mémoire sont activées. A l'inverse, quand un stimulus provoque le rappel automatique d'un souvenir comme dans le cas de la familiarité notamment, les structures sous-tendant le contrôle cognitif de la mémoire sont significativement moins activées (Badre et Wagner, 2007). La finalité de ces processus est la mise en œuvre de la sélection de la réponse qui se base sur le contenu retrouvé en mémoire (Barredo et al., 2015).

Dans notre exemple pratique, un indice situationnel (la note de l'agenda) est un stimulus qui peut donner lieu, quand il existe un antécédent situationnel, à un rappel automatique de l'information nécessitant peu d'activation de la part du module de contrôle cognitif (« je sais que j'ai appelé mon ami à ce sujet »), ou une recherche active et guidée des informations relatives à la dernière interaction avec l'ami proche au sujet du rendez-vous médical (« je me demande si j'ai appelé mon ami à ce sujet »).

Un accès direct au module de sélection de la réponse est prévu depuis la mémoire implicite, car il a été montré qu'un lien ténu existe entre processus mnésiques et les « systèmes d'action », notamment dans le cadre de l'amorçage mnésique. En effet, dans une situation donnée, certains événements peuvent activer inconsciemment chez un individu leurs représentations mentales correspondantes en mémoire, et cette activation persisterait à court terme (Higgins, 1996 ; Higgins, Bargh et Lombardi, 1985) voire à long terme (McAndrews et al., 1987). Cette activation rendrait ces représentations plus accessibles à d'autres activations, phénomène appelé « perceptual readiness » (Bruner, 1957) et permettrait à l'individu d'être hautement réactif à l'imminence des événements sur le point de se produire. La mémoire implicite pourrait également jouer un rôle de facilitation du traitement des stimuli d'entrée (Schacter, 1987; Schacter, Chiu, et Ochsner, 1993)

IV.3.1.3. Niveau exécutif et comportemental : la sélection de la réponse et sélection des schèmes comportementaux

La sélection de la réponse est un processus de contrôle cognitif qui vise à sélectionner la réponse appropriée à l'objectif en cours (Goghari et MacDonald, 2009) pouvant se baser sur

le contenu récupéré en mémoire (Barredo et al., 2015). Dans notre modèle, le module de sélection de la réponse permet de définir et engager un comportement congruent adapté à la situation en cours en utilisant le contenu adressé par le module de contrôle cognitif de la mémoire. Dans notre exemple, l'individu peut décider de rechercher l'information manquante, en appelant son proche, en lui envoyant un message textuel par le biais de l'une ou l'autre application de messagerie de son smartphone, en se rendant directement chez lui sur le chemin du retour du travail... le choix du mode d'interaction dépendant de facteurs propres à l'individu, mais aussi de facteurs sociétaux et culturels variés. Une fois le mode choisi, le système exécutif sélectionne et exécute un schème comportemental vu ici sous la forme d'une séquence motrice d'actions en vue de réaliser un objectif. Le contexte joue probablement un rôle très important dans la sélection du comportement : dans notre illustration, nous pouvons imaginer que le comportement visant à recueillir l'information manquante sélectionné par l'individu soit dépendant (entre autres facteurs) de la distance qui le sépare de son ami ; s'il est chez lui au moment où il consulte l'agenda et séparé de son ami par plusieurs kilomètres, la probabilité est grande qu'une communication à distance soit réalisée tandis que s'il se trouve à quelques centaines de mètres du domicile de son ami au moment où l'agenda est consulté, la probabilité qu'il se rende chez lui physiquement est plus grande que dans le premier cas. Enfin, en cas d'antécédent situationnel, le comportement visant à prendre des nouvelles ne sera pas sélectionné par le module correspondant. En effet, si au moment de consulter l'agenda, l'appel visant à préciser l'horaire a déjà été passé, il n'y a plus lieu de rappeler l'ami.

IV.3.1.4. Modification de l'environnement

Enfin, le comportement produit une modification de l'environnement, au sens ici des conséquences de l'interaction du comportement sur l'environnement. Par environnement, nous faisons référence au milieu dans lequel l'individu évolue mais aussi aux interactions avec son propre corps (comme le fait de se nourrir par exemple). Nous pensons que ces conséquences produisent en retour des stimuli qui seront traités et mémorisés par les différents registres sensorimoteurs et mnésiques, dans le but de garder en mémoire

l’empreinte de son comportement sur l’environnement. Pour l’individu sain, la conversation au téléphone avec son ami est bien une modification de l’environnement qui produira en retour un ensemble de stimuli qui vont être encodés puis stockés en mémoire épisodique. Le souvenir relatif à ces modifications de l’environnement constitue un antécédent situationnel qui sera activé lorsqu’un indice situationnel sera traité par le système.

Ce fonctionnement « en boucle » pourrait rendre compte de l’enchaînement logique des comportements entre eux sous contrôle du système exécutif. En effet, les comportements réalisés dans notre quotidien sont souvent une succession de tâches réalisées de façon fluide et cohérente (Clément, 2013).

IV.3.1.5. Redondance du comportement

Dans le fonctionnement normal de ce système, nous avons vu que lorsqu’un indice situationnel active en mémoire la notion d’un antécédent situationnel, le comportement produit lors de la stimulation initiale ne sera pas sélectionné. Dans le cas de notre individu amnésique, ni le fait d’avoir appelé une première fois pour préciser l’information manquante, ni la modification de l’environnement (la conversation téléphonique) ne peuvent plus être stockés efficacement en mémoire épisodique, ce qui implique qu’en cas de nouvelle stimulation par un indice situationnel (i.e. revoir la note sur l’agenda), le comportement visant à rechercher une précision d’information sera de nouveau sélectionné et aura une probabilité importante de se répéter après chaque nouvelle stimulation, par amnésie de l’existence d’un antécédent situationnel. Cela implique que cette symptomatologie de CR ne serait pas à proprement parler un trouble du comportement (bien que considérée comme telle dans la MA ; Cipriani et al., 2013) mais une perturbation du traitement du stimulus en amont de la sélection du comportement, caractérisée par un trouble de la mémoire épisodique.

En dépit de l’AA, nous avons vu qu’un patient pouvait apprendre de nouvelles informations par le biais soit de capacités épisodiques résiduelles, soit par l’intermédiaire d’un mécanisme alternatif, probablement basé sur la mémoire sémantique. Nous avons proposé dans le cas

du patient AD que les informations qu'il avait apprises avaient probablement fait l'objet de présentations répétées, conduisant à leur sémantisation. Dans ce cas de figure, il est possible que ces capacités restantes, qui sont couramment reportées dans l'AA, limitent le nombre d'itérations d'un CR donné, par sémantisation progressive des informations traitées de manière répétée. En effet, une fois sémantisées, ces informations permettraient enfin l'activation de la mémoire en réponse à un indice situationnel, qui affecterait en retour la sélection du comportement, mettant fin à la répétition. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi la symptomatologie n'est pas retrouvée de façon constante dans certains cas d'AA.

IV.3.1.6. Hypothèses sur l'absence de CR dans l'AA

Dans l'amnésie développementale, les patients se différencient des cas d'amnésie acquise à l'âge adulte par le fait qu'ils semblent moins enclins à présenter cette symptomatologie de CR. A notre connaissance, seule une étude a reporté la présence de CR chez des enfants dont la survenue de l'AA était tardive (Martins et al., 2006). Nous pensons qu'un phénomène compensatoire probablement sous-tendu par une réorganisation cérébrale précoce, permet d'expliquer cette particularité : il a été montré que le patient KA, atteint d'amnésie développementale sévère, présentait des capacités d'apprentissage sémantiques supérieures en termes de précision et de rapidité par rapport à des sujets sains appariés en âge et en niveau socioculturel (Jonin et al., 2018). Ces auteurs ont même montré que le cortex de ce patient était plus épais que la normale au niveau du pôle temporal gauche, en faveur d'une réorganisation fonctionnelle de la mémoire sémantique (Jonin et al., 2018). Ces capacités d'apprentissage supérieures pourraient lui permettre de mettre à jour rapidement les informations portant sur les modifications de son environnement et ce, grâce à sa mémoire sémantique. En pratique, selon notre modèle, ces informations seraient rapidement enregistrées en mémoire à long terme par le biais de la mémoire sémantique. Moins d'expositions seraient nécessaires pour qu'un indice situationnel produise une activation en mémoire comparativement aux patients présentant une AA acquise à l'âge adulte. Pour résumer, dans l'amnésie développementale, les antécédents situationnels seraient stockés

beaucoup plus efficacement que dans l'AA acquise à l'âge adulte et ces patients seraient par voie de conséquence, moins enclins à présenter une symptomatologie de CR. Nous avons montré que les capacités d'apprentissage sémantique de matériels complexes du patient AD étaient caractérisées par une certaine lenteur, étaient peu flexibles et propices aux erreurs. Dans ces conditions, AD ne semblait pas capable de sémantiser suffisamment rapidement les modifications de l'environnement en mémoire pour ne pas présenter de CR. Néanmoins, un certain nombre de stimulations finirait tout de même par produire une extinction du CR, après une lente sémantisation des antécédents situationnels.

Dans la littérature portant sur la MA, il est surprenant d'observer l'absence d'hypothèses explicatives quant au fait que la symptomatologie de CR n'est pas systématiquement retrouvée chez tous les patients. En effet, dans notre échantillon de patients présentant une MA, une fréquence de 36.4 % ne présenterait pas cette symptomatologie, un chiffre cohérent avec les données observées dans la méta-analyse présentée dans ce travail (après soustraction des 66.3 % de patients qui ont cette symptomatologie, nous obtenons 33.7 % de patients ne présentant pas cette symptomatologie). Nous voyons plusieurs explications possibles, qui nécessiteront des études complémentaires pour être étayées :

- a) Les CR ne seraient pas identifiés ou reportés correctement par l'entourage chez ces patients. En effet, l'observation de la symptomatologie s'effectue de façon indirecte, grâce au témoignage de l'aidant, ce qui constitue un biais de subjectivité important. De plus, le phénomène de déni ou la minimisation des troubles par l'aidant est communément retrouvé dans ces pathologies, surtout aux stades débutants (Loewenstein et al., 2001 ; Pfeifer et al., 2015). Nous pensons que cette explication est un facteur permettant d'expliquer une partie des données, mais nous pensons cependant que l'absence de symptomatologie de CR est une réalité pour certains patients dans les stades débutants de la MA.
- b) L'absence de symptomatologie serait liée à une atteinte différenciée des processus mnésiques. Conformément à nos hypothèses, nous pensons qu'une atteinte du

stockage en mémoire épisodique verbale n'est probablement pas suffisante pour induire une symptomatologie de CR et qu'une atteinte supplémentaire des processus de familiarité est probablement nécessaire. Notre hypothèse n'est pour le moment pas vérifiée car les analyses préliminaires ne montrent pas de différences en termes de performances mnésiques entre les patients avec et sans symptomatologie de CR mais indiquent des différences touchant les fonctions exécutives. Nous n'écartons pas cette hypothèse pour autant car des problèmes méthodologiques sont probablement à l'origine de ces résultats inattendus.

- c) Malgré l'absence de différence observable dans les scores à l'épreuve de mémoire entre les patients avec ou sans symptomatologie de CR, il pourrait exister une différence dans l'impact réel des troubles mnésiques dans le fonctionnement au quotidien. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les épreuves utilisées pour évaluer la mémoire épisodique sont peu écologiques (Piolino, 2023), et semble confortée par les premiers résultats de l'étude 3 qui indiquent qu'à niveau de performances mnésiques égal ou équivalent, les troubles sont jugés plus sévères dans le groupe de patients avec CR que dans le groupe de patients sans CR.
- d) La présence ou l'absence de troubles ne serait pas liée à un facteur cognitif, mais trouverait son origine dans des aspect émotionnels comme l'anxiété ou la dépression. Malheureusement, nous n'avons pas intégré l'évaluation de ces paramètres dans la méthodologie de nos études pour pouvoir discuter plus avant cette hypothèse. Nous avons conscience de l'importance de ce paramètre que nous comptons intégrer dans la suite de nos investigations.
- e) La plasticité cérébrale permettrait à certains patients de compenser les dysfonctionnements à l'origine des CR, à l'instar de ce qui est observé dans l'amnésie développementale. Ce phénomène de plasticité cérébrale a déjà été rapporté, particulièrement dans les stades débutants de la MA (Hill et al., 2011 ; Mufson et al., 2015).

IV.3.1.7. Implications pour le fonctionnement normal

Ce modèle cognitif, de par son lien très fort avec les modèles de contingence issus de la mouvance comportementaliste, adopte une vision très déterministe. Le déterminisme est un courant philosophique selon lequel les comportements humains seraient déterminés par des états et des causes antérieurs, qu'ils soient internes ou externes. Ce courant s'oppose au concept de libre-arbitre, selon lequel les comportements de l'individu seraient influencés par ses motivations, besoins, préférences et désirs (Bargh et al., 2008).

L'interprétation des CR dans le contexte de notre modèle théorique des patients amnésiques, repose sur le fait que des comportements sont sélectionnés en réponse à des stimuli internes et/ou externes de manière à répondre aux besoins de la situation. En l'absence de mémoire, un comportement semble être sélectionné de manière répétée sous l'effet d'une stimulation répétitive. Si notre proposition théorique est valide, l'existence des CR pourrait corroborer l'hypothèse déterministe dans le sens où l'absence de mémoire révèle qu'un seul comportement ne peut être sélectionné pour la situation en cours (un stimulus donné induit toujours la répétition d'une question ou d'une action donnée). Dans un fonctionnement non-déterministe, nous devrions, chez un patient amnésique, observer théoriquement autant de comportements différents qu'il y a de stimulations. Ainsi, il est possible que cette symptomatologie du patient amnésique puisse être un moyen de tester expérimentalement les hypothèses associées à ce débat philosophique de longue date.

CONCLUSION

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, nous avons exploré la nature, la fréquence, et les déficits mnésiques associés aux comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde et la conscience des troubles. Plusieurs études de méthodologie différentes ont été menées afin de permettre l'évaluation sous plusieurs angles d'une symptomatologie à la fois très connue mais finalement très peu explorée. Nos études incluaient une étude de cas réalisée auprès d'un patient présentant une AA hippocampique de cause non-dégénérative, une revue systématique de littérature avec méta-analyse effectuée dans le contexte de la MA et une étude toujours en cours d'inclusions au moment où cette thèse est rédigée, portant sur des patients présentant une MA. La fréquence de CR observée dans l'AA n'a pu être calculée que dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, du fait de la rareté des tableaux amnésiques d'étiologies non-neurodégénératives. Elle était de 66.3 % d'après la méta-analyse réalisée dans le contexte de cette thèse et de 63.6 % d'après les observations préliminaires issues de notre étude en cours d'inclusions. Dans l'AA, le tableau de cette symptomatologie de CR semble dominé par un discours répétitif et des questions répétitives au premier plan et commun à toutes les étiologies d'amnésie antérograde, avec des variations sur les comportements répétitifs observés en second plan. Nous n'avons pas pu apporter de réponse définitive sur le type d'atteinte mnésique associé à la manifestation de ces symptômes bien que nous suspicions une atteinte des processus de stockage et de familiarité que nous avons par ailleurs mis en évidence dans notre étude de cas d'AA non-dégénérative. Ce patient présente en effet d'authentiques CR dans un contexte de troubles mnésiques majeurs et très isolés. Nous avons proposé que la symptomatologie de CR résultait de l'incapacité pour le sujet amnésique qui en est atteint de mémoriser ou d'avoir un sentiment de familiarité concernant les antécédents situationnels d'une situation qu'il a déjà rencontrée, l'amenant à avoir un comportement répétitif en réponse au stimulus associé. En ce sens, nous avons proposé que cette symptomatologie d'expression comportementale n'était pas un trouble du comportement, mais un trouble dans le traitement du stimulus en amont du comportement. A

ce titre, nous pensons que l'expression des comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde doit être dissociée des comportements répétitifs de type fronto-striataux, couramment observés dans d'autres pathologies. Dans la littérature de l'amnésie antérograde, le lien entre anosognosie et comportements répétitifs n'a pas été exploré. Les résultats préliminaires de notre étude pourraient être en faveur d'une tendance dans le sens d'une anosognosie mnésique plus importante chez les sujets présentant la symptomatologie de CR que chez les sujets ne la présentant pas, bien que nous n'en ayons pas la confirmation à ce stade des analyses.

Dans la continuité de cette thèse, la poursuite de ces travaux devra s'associer à l'évaluation de nouveaux paramètres telles que l'anxiété et la dépression, impliquera de préciser les critères d'inclusion des patients atteints de maladie d'Alzheimer dont on a vu qu'ils avaient été sources de biais méthodologiques dans notre étude en cours. Nous réfléchissons également à la mise en place d'une approche expérimentale visant à induire ces comportements répétitifs en situation de test. Pour ce faire, nous pensons exposer des patients amnésiques à un exercice de génération de mots et/ou de phrases qui serait réalisé une fois par jour sur plusieurs jours, et mesurer la présence de productions répétées. Nous pensons que l'étude du phénomène de comportements répétitifs dans l'amnésie antérograde, pouvant paraître dispensable au premier abord, dévoile des mécanismes plus subtils et plus complexes que leur manifestation ne le suggère. Enfin, elle pourrait également permettre de tirer des enseignements non-négligeables sur le fonctionnement normal du comportement humain. Leur compréhension pourrait également permettre l'élaboration de pistes thérapeutiques pour leur prise en charge et ainsi réduire le fardeau associé à cette symptomatologie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Agassi, J. (1975). The Nature of Scientific Problems and their Roots in Metaphysics. In J. Agassi (Éd.), *Science in Flux* (p. 208-239). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Aggleton, J. P., & Saunders, R. C. (1997). The Relationships Between Temporal Lobe and Diencephalic Structures Implicated in Anterograde Amnesia. *Memory*, 5(1-2), 49-72.
- Agnew, S. K., & Morris, R. G. (1998). The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease : A review of the literature and a proposed model. *Aging & Mental Health*, 2(1), 7-19.
- Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., De Cristofaro, A., Hsiang, H.-L. (Liz), ... Frankland, P. W. (2014). Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. *Science*, 344 (6184), 598-602.
- Alexander, M. P., & Freedman, M. (1984). Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neurology*, 34(6), 752-752.
- Aljadeed, R., & Perona, S. (2020). Transient amnesia following prehospital low-dose ketamine administration. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), 1544.e5-1544.e6.
- American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5 (Vol. 5)*. American psychiatric association Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2000). *Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. APA Washington, DC.
- American Psychiatric Association, A. P., & Association, A. P. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV (Vol. 4)*. American psychiatric association Washington, DC.
- Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2015). *Memory*. Psychology Press.
- Badre, D., Hoffman, J., Cooney, J. W., & D'Esposito, M. (2009). Hierarchical cognitive control deficits following damage to the human frontal lobe. *Nature neuroscience*, 12(4), 515-522.
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13), 2883-2901.

- Barbeau, E., Tramoni, E., Joubert, S., Mancini, J., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2004). Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle : Normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé (DMS48) et utilité en neuropsychologie clinique. L'évaluation des troubles de la mémoire, 85-101.
- Bargh, J. A. (2008). Free will is un-natural. Are we free? Psychology and free will, Oxford, New York, 128-154.
- Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2005). Failure to acquire new semantic knowledge in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 15(2), 273-280.
- Bjork, R. A. (1989). Retrieval inhibition as an adaptive mechanism in human memory. In *Varieties of memory and consciousness*, Psychology Press, 309-330.
- Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders*, 30, 237-243.
- Bonanni, R., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2004). Amnesia following Endoscopic Third Ventriculostomy : A Single Case Study. *European Neurology*, 51(2), 118-120.
- Bouras, T., & Sgouros, S. (2011). Complications of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 643-649.
- Boyer, P., & Liénard, P. (2008). Ritual behavior in obsessive and normal individuals : Moderating anxiety and reorganizing the flow of action. *Current Directions in Psychological Science*, 17(4), 291-294.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory : What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, 2(1), 51-61.
- Bruner, J. S. (1957). On perceptual readiness. *Psychological review*, 64(2), 123.
- Buckner, R. L., & Wheeler, M. E. (2001). The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(9), 624-634.
- Buerger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., ... Soininen, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 3035-3041.

- Caplan, L. R. (2022). Transient global amnesia. What's in a name? *Journal of the Neurological Sciences*, 441, 120348-120348.
- Chapman, S. (2019). *Anosognosia for memory loss* (PhD Thesis, Goldsmiths, University of London). Goldsmiths, University of London.
- Chen, S. T., Tang, L. M., Hsu, W. C., Lee, T. H., Ro, L. S., & Wu, Y. R. (1999). Clinical features, vascular risk factors, and prognosis for transient global amnesia in Chinese patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 8(5), 295-299.
- Cipriani, G., Vedovello, M., Ulivi, M., Nuti, A., & Lucetti, C. (2013). Repetitive and Stereotypic Phenomena and Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 28(3), 223-227.
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, 395(6699), 272-274.
- Clément, C. (2013). Chapitre 3. Conditionnement opérant. In *Psycho Sup. Conditionnement, apprentissage et comportement humain* (p. 39-65). Paris: Dunod.
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, 47(11), 2305-2313.
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of memory and language*, 53(4), 594-628.
- Conway, M. A. (1996). Chapter 6 - Autobiographical Memory. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (Éds.), *Memory* (p. 165-194). San Diego: Academic Press.
- Conway, M. A., Singer, J. A., & Tagini, A. (2004). The self and autobiographical memory : Correspondence and coherence. *Social cognition*, 22(5: Special issue), 491-529.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological review*, 107(2), 261.
- Conway, M. A., Anderson, S. J., Larsen, S. F., Donnelly, C. M., McDaniel, M. A., McClelland, A. G., ... Logie, R. H. (1994). The formation of flashbulb memories. *Memory & cognition*, 22, 326-343.
- Cook, C., Fay, S., & Rockwood, K. (2009). Verbal repetition in people with mild-to-moderate Alzheimer disease : A descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(2), 146-151. (2009-16845-008).

- Cullen, B., Coen, R. F., Lynch, C. A., Cunningham, C. J., Coakley, D., Robertson, I. H., & Lawlor, B. A. (2005). Repetitive behaviour in Alzheimer's disease: Description, correlates and functions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 686-693.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
- D'Esposito, M., Verfaellie, M., Alexander, M. P., & Katz, D. I. (1995). Amnesia following traumatic bilateral fornix transection. *Neurology*, 45(8), 1546-1550.
- Dawkins, R. (1976). *The selfish gene*. Oxford university press.
- De Lucia, N., Grossi, D., & Trojano, L. (2015). The Genesis of Graphic Perseverations in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Clinical Neuropsychologist*, 29(7), 924-937.
- Debettignies, B. H., Mahurin, R. K., & Pirozzolo, F. J. (1990). Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 12(2), 355-363.
- Delbeuck, X., Moroni, C., Boutantin, J., Leroy, A., & Pasquier, F. (2009). P3-41 Sensibilité et spécificité de 2 épreuves de mémoire épisodique dans le cadre du diagnostic différentiel de maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 165(10, Supplement 1), 87.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. et Ober, B. A. (1987). *CVLT California Verbal Learning Test : adult version*. Manual. Toronto : The Psychological Corporation. Harcourt Jovandvich.
- Derouesné, C., Poitreneau, J., Hugonot, L., Kalafat, M., Dubois, B., & Laurent, B. (1999). Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : Un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Méd*, 28, 1141-1148.
- Doraiswamy, P. M., Steffens, D. C., Pitchumoni, S., & Tabrizi, S. (1998). Early recognition of Alzheimer's disease : What is consensual? What is controversial? What is practical. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 13), 6-18.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease : A new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Jicha, G. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Pillon, B., Beato, R., Villalponda, J. M., & Litvan, I. (2005). "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology*, 64(12), 2132-2133.
- Dumas, T. C., & Rudy, J. W. (2009). Development of the hippocampal memory system : Creating networks and modifiable synapses.
- Ebbinghaus, H. ([1885] 1913), *Memory*, trans. H. A. Ruger and C. E. Bussenius, New York: Teachers College
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 123-152.
- Elward, R. L., & Vargha-Khadem, F. (2018). Semantic memory in developmental amnesia. *Neuroscience letters*, 680, 23-30.
- Essoe, J. K.-Y., Grados, M. A., Singer, H. S., Myers, N. S., & McGuire, J. F. (2019). Evidence-based treatment of Tourette's disorder and chronic tic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(11), 1103-1115.
- Eustache, F., Desgranges, B., & Baron, J.-C. (1999). Les substrats neuronaux des altérations cognitives liées à la maladie d'Alzheimer et au vieillissement normal : Études par tomographie à émission de positons. *MS. Médecine sciences*, 15(4), 467-474.
- Eustache F., Desgranges B., Lalevée C. (1998) L'évaluation clinique de la mémoire. *Revue Neurologique*. 154, 18-32.
- Evans, D. W., Leckman, J. F., Carter, A., Reznick, J. S., Henshaw, D., King, R. A., & Pauls, D. (1997). Ritual, habit, and perfectionism : The prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. *Child development*, 58-68.
- Fewster, P. H., Griffin-Brooks, S., MacGregor, J., Ojalvo-Rose, E., & Ball, M. J. (1991). A Topographical Pathway by Which Histopathological Lesions Disseminate through the Brain of Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia*, 2(3), 121-132.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fouchard, A. A., Biberon, J., Mondon, K., & de Toffol, B. (2016). Transient epileptic amnesia secondary to hippocampal dysplasia mimicking transient global amnesia. *Seizure*, 43, 23-25.
- Frederiks, J. A. M. (1993). Transient global amnesia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 95(4), 265-283.
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual review of psychology*, 49(1), 87-115.
- Gabrieli, J. D., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1988). The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain and Cognition*, 7(2), 157-177.
- Gadian, D. G., Aicardi, J., Watkins, K. E., Porter, D. A., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*, 123(3), 499-507.
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le vieillissement de la mémoire : Vieillesse normale et pathologique. *Gérontologie et société*, 24 / 97(2), 33-47.
- Gleichgerrcht, E., Chade, A., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. (2011). Comparing the Neuropsychiatric Profile of Patients with Alzheimer Disease Who Present Sparing versus Impaired Executive Functioning. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011, 514059.
- Goghari, V. M., & MacDonald III, A. W. (2009). The neural basis of cognitive control : Response selection and inhibition. *Brain and cognition*, 71(2), 72-83.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- Guerrier, L. (2019). Substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique et atypique : Étude en neuropsychologie et imagerie multimodale (PhD Thesis). Université Paul Sabatier-Toulouse III.
- Hahm, D. S., Kang, Y., Cheong, S. S., & Na, D. L. (2001). A compulsive collecting behavior following an A-com aneurysmal rupture. *Neurology*, 56(3), 398-400.

- Haute Autorité De Santé (2018). Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. Consulté à l'adresse www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf
- Haute Autorité de Santé (2011). Recommandation de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Consulté à l'adresse https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf
- Higgins, E. T. (1996). Activation : Accessibility, and salience. *Social psychology: Handbook of basic principles*, 133-168.
- Higgins, E. T., Bargh, J. A., & Lombardi, W. J. (1985). Nature of priming effects on categorization. *Journal of experimental psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11(1), 59.
- Hill, N. L., Kolanowski, A. M., & Gill, D. J. (2011). Plasticity in Early Alzheimer's Disease : An Opportunity for Intervention. *Topics in geriatric rehabilitation*, 27(4), 257-267.
- Hodges, J. R., & Carpenter, K. (1991). Anterograde amnesia with fornix damage following removal of IIIrd ventricle colloid cyst. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(7), 633-638.
- Hodges, J. R., & Warlow, C. (1990). Syndromes of transient amnesia: Towards a classification. A study of 153 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(10), 834-843.
- Hoibian, S., Brice-Mansencal, L., Millot, C., Truc, G., Eustache, F., & Peschanski, D. (2018). L'empreinte des attentats du 13 novembre 2015 sur la société française. *Bull Epidémiol Hebd*, 38-39
- Howard D, Patterson K (1992) *The Pyramids and Palm Trees Test. A test of semantic access from words and pictures.* Thames Valley Company, Bury St. Edmunds.
- Ibáñez-Santana, S., Peña-Otero, D., & Visiers-Jiménez, L. (2020). Wernicke–Korsakoff-encephalopathy: A case study. *Revista Científica de la Sociedad de Enfermería Neurológica (English ed.)*, 51, 27-36.

- Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). Considering the role of semantic memory in episodic future thinking : Evidence from semantic dementia. *Brain*, 135(7), 2178-2191.
- Irvine, C., & Mawhinney, S. (2008). Functioning of individuals with Korsakoff syndrome : A pilot study of supported group living in Northern Ireland. *Mental Health Review Journal*, 13(2), 16-23.
- Jäger, T., Bänzner, H., Kliegel, M., Szabo, K., & Hennerici, M. G. (2009). The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia : A meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 8-19.
- Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 687-700.
- Janssen, S. M., Murre, J. M., & Meeter, M. (2008). Reminiscence bump in memory for public events. *European Journal of Cognitive Psychology*, 20(4), 738-764.
- Jonin, P.-Y., Besson, G., Lajoie, R., Pariente, J., Belliard, S., Barillot, C., & Barbeau, E. J. (2018). Superior explicit memory despite severe developmental amnesia : In-depth case study and neural correlates. *Hippocampus*, 28(ja), 867-885.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., & Jack, C. R. (2008). Anatomic correlates of stereotypes in frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of Aging*, 29(12), 1859-1863.
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State"(MMS) version GRECO. *Revue de neuropsychologie*, 13(2), 209-236.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1976). *Boston Naming Test, Experimental Edition*. Boston: Aphasia Research Center, Boston University.
- Kapur, N., Millar, J., Colbourn, C., Abbott, P., Kennedy, P., & Docherty, T. (1997). Very Long-Term Amnesia in Association with Temporal Lobe Epilepsy : Evidence for Multiple-Stage Consolidation Processes. *Brain and Cognition*, 35(1), 58-70.
- Kennedy, A. M., Frackowiak, R. S., Newman, S. K., Bloomfield, P. M., Seaward, J., Roques, P., ... Rossor, M. N. (1995). Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 186(1), 17-20.

- Kishimoto, Y., Terada, S., Sato, S., Yoshida, H., Honda, H., Takeda, N., ... Kuroda, S. (2010). Repetitive questioning behavior in Alzheimer's disease : Relationship to regional cerebral blood flow. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 184(3), 151-156.
- Kitchener, E. G., Hodges, J. R., & McCarthy, R. (1998). Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory. *Brain*, 121(7), 1313-1327.
- Kumar A, Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao JW. (2018). Alzheimer Disease. *StatPearls: Treasure Island (FL)*
- Lam, K. S., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised : Independent validation in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 855-866.
- Langen, M., Durston, S., Kas, M. J., Van Engeland, H., & Staal, W. G. (2011). The neurobiology of repetitive behavior:... and men. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 356-365.
- Leekam, S. R., Prior, M. R., & Uljarevic, M. (2011). Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders : A review of research in the last decade. *Psychological bulletin*, 137(4), 562.
- LeMonda, B. C., Holtzer, R., & Goldman, S. (2012). Relationship between executive functions and motor stereotypies in children with autistic disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(3), 1099-1106.
- Lenzoni, S., Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2020). The petrified self 10 years after : Current evidence for mnemonic anosognosia. *Frontiers in Psychology*, 11, 465.
- Liénard, P., & Boyer, P. (2006). Whence collective rituals? A cultural selection model of ritualized behavior. *American Anthropologist*, 108(4), 814-827.
- Loewenstein, D. A., Argüelles, S., Bravo, M., Freeman, R. Q., Argüelles, T., Acevedo, A., & Eisdorfer, C. (2001). Caregivers' Judgments of the Functional Abilities of the Alzheimer's Disease Patient : A Comparison of Proxy Reports and Objective Measures. *The Journals of Gerontology: Series B*, 56(2), 78-84.
- Loring, D. W., Hermann, B. P., Meador, K. J., Lee, G. P., Gallagher, B. B., King, D. W., ... Wyler, A. R. (1994). Amnesia after unilateral temporal lobectomy : A case report. *Epilepsia*, 35(4), 757-763.

- Lozachmeur, M., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Repetitive verbalization in Alzheimer's disease. *Aphasiology*, 33(9), 1083-1094.
- Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1996). The contribution of astrocytes to the 18F-2-deoxyglucose signal in PET activation studies. *Molecular psychiatry*, 1(6), 445-452.
- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., Moroni, C., & Sud, G. de réflexion sur les praxies du C. I.-F. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue neurologique*, 165(6-7), 560-567.
- Manes, F., Graham, K. S., Zeman, A., Calcagno, M. de L., & Hodges, J. R. (2005). Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), 1387-1391.
- Manning, L. (2011). *La neuropsychologie clinique, approche cognitive* (2e éd.). Paris: Armand Colin.
- Markowitsch, H. J. (2008). Chapter 7 Anterograde amnesia. In *Neuropsychology and Behavioral Neurology: Vol. 88. Handbook of Clinical Neurology* (p. 155-183). Elsevier.
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2014). Memory, time and auto-noetic consciousness. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 126, 271-272.
- Martins, S., Guillery-Girard, B., Jambaqué, I., Dulac, O., & Eustache, F. (2006). How children suffering severe amnesic syndrome acquire new concepts? *Neuropsychologia*, 44(14), 2792-2805.
- McAndrews, M. P., Glisky, E. L., & Schacter, D. L. (1987). When priming persists : Long-lasting implicit memory for a single episode in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 25(3), 497-506.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.
- McNair, D., & Kahn, R. (1983). "Self-assessment of cognitive deficits". In *Assessment in geriatric Psychopharmacology*: 137–143. Mark Powley Associates Inc., Washington, DC.

- Mendez, M. F., Shapira, J. S., & Miller, B. L. (2005). Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Movement Disorders*, 20(6), 742-745.
- Merck, C., Charnallet, A., Auriacombe, S., Belliard, S., Hahn-Barma, V., Kremin, H., ... Palisson, D. P. (2011). La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO): Validation et données normatives. *Revue de neuropsychologie*, (4), 235-255.
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease—the petrified self. *Consciousness and cognition*, 18(4), 989-1003.
- Morris, R. G., Nelis, S. M., Martyr, A., Markova, I., Roth, I., Woods, R. T., ... Clare, L. (2016). Awareness of memory task impairment versus everyday memory difficulties in dementia. *Journal of neuropsychology*, 10(1), 130-142.
- Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex*, 49(6), 1553-1565.
- Moskalewicz, A., & Oremus, M. (2020). No clear choice between Newcastle–Ottawa Scale and Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies to assess methodological quality in cross-sectional studies of health-related quality of life and breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, 120, 94-103.
- Mufson, E. J., Mahady, L., Waters, D., Counts, S. E., Perez, S. E., DeKosky, S., ... Binder, L. (2015). Hippocampal Plasticity During the Progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 309, 51-67.
- Nahum, L., Pignat, J.-M., Bouzerda-Wahlen, A., Gabriel, D., Liverani, M. C., Lazeyras, F., ... Thorens, G. (2015). Neural correlate of anterograde amnesia in Wernicke–Korsakoff syndrome. *Brain topography*, 28, 760-770.
- Nehring, S. M., Spurling, B. C., & Kumar, A. (2021). *Transient Global Amnesia*. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Nyatsanza, S., Shetty, T., Gregory, C., Lough, S., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2003). A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74(10), 1398-1402.

- Nyberg, L., Cabeza, R., & Tulving, E. (1996). PET studies of encoding and retrieval : The HERA model. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3, 135-148.
- Oehler, E., Iaxx, F., Larre, P., & Ghawche, F. (2015). [Transient global amnesia : A descriptive study of 12 Polynesian patients]. *Revue Neurologique*, 171(8-9), 662-668.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'étude de la perception et de la memoire. *Archives de psychologie*. Consulté à l'adresse <https://psycnet.apa.org/record/1946-02126-001>
- Oxbury, S., Oxbury, J., Renowden, S., Squier, W., & Carpenter, K. (1997). Severe amnesia: An unusual late complication after temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, 35(7), 975-988.
- Park, Y.-M., & Shin, H.-W. (2016). Zolpidem Induced Sleep-related Eating and Complex Behaviors in a Patient with Obstructive Sleep Apnea and Restless Legs Syndrome. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 299-301.
- Parkin, A. J., & Barry, C. (1991). Alien Hand Sign and Other Cognitive Deficits following Ruptured Aneurysm of the Anterior Communicating Artery. *Behavioural Neurology*, 4(3), 167-179.
- Pekkala, S., Albert, M. L., Spiro, A., & Erkinjuntti, T. (2008). Perseveration in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 109-114.
- Pfeifer, L. (2015). Discrepancies between patient and caregiver apathy ratings in mild Alzheimer's disease (PhD Thesis, University of Zurich). University of Zurich.
- Pfenninger, E. G., Durieux, M. E., & Himmelseher, S. (2002). Cognitive Impairment after Small-dose Ketamine Isomers in Comparison to Equianalgesic Racemic Ketamine in Human Volunteers. *Anesthesiology*, 96(2), 357-366.
- Piolino, P. (2023). Mémoire autobiographique et amnésies : Passé, présent et futur. *L'Année psychologique*, (2), 399-412.
- Poreh, A., Winocur, G., Moscovitch, M., Backon, M., Goshen, E., Ram, Z., & Feldman, Z. (2006). Anterograde and retrograde amnesia in a person with bilateral fornix lesions following removal of a colloid cyst. *Neuropsychologia*, 44(12), 2241-2248.

- Prioni, S., Fetoni, V., Barocco, F., Redaelli, V., Falcone, C., Soliveri, P., ... Girotti, F. (2012). Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *Journal of Neurology*, 259(11), 2452-2459.
- Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease : Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128.
- Ready, R. E., Ott, B. R., & Grace, J. (2003). Amnestic Behavior in Dementia: Symptoms to Assist in Early Detection and Diagnosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(1), 32-37.
- Reeve, E., Molin, P., Hui, A., & Rockwood, K. (2017). Exploration of verbal repetition in people with dementia using an online symptom-tracking tool. *International Psychogeriatrics*, 29(6), 959-966.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.
- Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., & Rugg, M. D. (2019). From Knowing to Remembering : The Semantic–Episodic Distinction. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(12), 1041-1057.
- Renoult, L., Davidson, P. S., Palombo, D. J., Moscovitch, M., & Levine, B. (2012). Personal semantics : At the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 550-558.
- Renoult, L., & Rugg, M. D. (2020). An historical perspective on Endel Tulving's episodic-semantic distinction. *Neuropsychologia*, 139, 107366.
- Rey, A. (1959). Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Editions du centre de psychologie appliquée.
- Robert, P. H., Verhey, F. R. J., Byrne, E. J., Hurt, C., De Deyn, P. P., Nobili, F., ... Vellas, B. (2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia : Clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry*, 20(7), 490-496.
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., ... Tulving, E. (2005). The case of KC : Contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, 43(7), 989-1021.

- Rozin, P. (1976). The psychobiological approach to human memory. *Neural mechanisms of learning and memory*, 3-46.
- Ryan, J., McGowan, J., McCaffrey, N., Ryan, G., Zandi, T., & Brannigan, G. (1995). Graphomotor Perseveration and Wandering in Alzheimers-Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 8(4), 209-212.
- Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Tuch, D. S., Quinn, B. T., Fischl, B., Dale, A. M., & Corkin, S. (2006). Neuroimaging H.M. : A 10-year follow-up examination. *Hippocampus*, 16(11), 936-945.
- Sandson, J., & Albert, M. L. (1987). Perseveration in behavioral neurology. *Neurology*, 37(11), 1736-1736.
- Schacter, D. L. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13, 501–518.
- Schacter, D. L., Chiu, C. Y. P., & Ochsner, K. N. (1993). Implicit memory: A selective review. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 159 –182.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.
- Selles, R. R., La Buissonnière Ariza, V., McBride, N. M., Dammann, J., Whiteside, S., & Storch, E. A. (2018). Initial psychometrics, outcomes, and correlates of the Repetitive Body Focused Behavior Scale : Examination in a sample of youth with anxiety and/or obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 81, 10-17.
- Sherry, D. F., & Schacter, D. L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological review*, 94(4), 439.
- Shigenobu, K., Ikeda, M., Fukuhara, R., Maki, N., Hokoishi, K., Nebu, A., ... Tanabe, H. (2002). The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research*, 110(2), 175-187.
- Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1986). Korsakoff's syndrome : A study of the relation between anterograde amnesia and remote memory impairment. *Behavioral neuroscience*, 100(2), 165.
- Shoghi-Jadid, K., Small, G. W., Agdeppa, E. D., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., ... Barrio, J. R. (2002). Localization of Neurofibrillary Tangles and Beta-Amyloid Plaques in the Brains

- of Living Patients With Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(1), 24-35.
- Shprecher, D., & Kurlan, R. (2009). The management of tics. *Movement Disorders*, 24(1), 15-24.
- Skinner, B. F. (1965). *Science and human behavior*. Simon and Schuster.
- Skinner, B. F. (1957). *Verbal behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Squire, L. R., Bayley, P. J., & Smith, C. N. (2009). Amnesia : Declarative and nondeclarative memory. *Concise Encyclopedia of Brain and Language*, 30-35.
- Squire, L. R. (2006). Lost forever or temporarily misplaced? The long debate about the nature of memory impairment. *Learning & Memory*, 13(5), 522-529.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory : Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3), 232-243.
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612-1619.
- Squires, E. J. (1996). Memory Notebook Training in a Case of Severe Amnesia : Generalising from Paired Associate Learning to Real Life. *Neuropsychological Rehabilitation*, 6(1), 55-66.
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease : Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64-73.
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(6), 719-725.
- Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*, 360(9330), 397-405.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (2008). Episodic memory and mental time travel. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 18, 31-42.
- Sweet, W. H., Talland, G. A., & Ervin, F. R. (1959). Loss of recent memory following section of fornix. *Transactions of the American Neurological Association*, 84, 76-82.

- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167-177.
- Topolinski, S. (2012). The sensorimotor contributions to implicit memory, familiarity, and recollection. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(2), 260.
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., & Rigaud, A.-S. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 229, 75-79.
- Tsai, M.-J., Tsai, Y.-H., & Huang, Y.-B. (2007). Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 45(2), 179-181.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory : From mind to brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory? *Current directions in psychological science*, 2(3), 67-70.
- Tulving, E., Schacter, D. L., Mclachlan, D. R., & Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge : A case study of retrograde amnesia. *Brain and cognition*, 8(1), 3-20.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human neurobiology*.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 26(1), 1.
- Tulving, E. (1983) *Elements of Episodic Memory*, Oxford University Press, New York 1983.
- Tulving, E. (1976). Ecphoric processes in recall and recognition. In J. Brown (Ed.), *Recall and recognition*. London: Wiley.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381-403.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204.

- Turner, M. (1999). Annotation : Repetitive behaviour in autism: A review of psychological research. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 40(6), 839-849.
- Van der Linden, M. Adam, S. Agniel, A. et al., (2004) L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage), Solal, Marseille, pp. 49-67
- Van Der Linden, M. (1996). Semantic memory and amnesia : A case study. *Cognitive Neuropsychology*, 13(3), 391-414.
- Vann, S. D., Tsivilis, D., Denby, C. E., Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., Aggleton, J. P., ... Mayes, A. R. (2009). Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), 5442-5447.
- Vann, S. D., Denby, C., Love, S., Montaldi, D., Renowden, S., & Coakham, H. B. (2008). Memory loss resulting from fornix and septal damage: Impaired supra-span recall but preserved recognition over a 24-hour delay. *Neuropsychology*, 22(5), 658-668.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380.
- Wallesch, C.-W. (1990). Repetitive verbal behaviour : Functional and neurological considerations. *Aphasiology*, 4(2), 133-154.
- Watson, S. (2015). Wernicke–Korsakoff syndrome : The hidden dementia in HIV? A case study. *HIV Nursing*, 15(2), 42-45.
- Wechsler, D. (2008). Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV). San Antonio, TX: NCS Pearson, 22(498), 816-827.
- Wechsler D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition (WAIS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1995). Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(6), 525-536.

- Weimer, D. L., & Sager, M. A. (2009). Early identification and treatment of Alzheimer's disease : Social and fiscal outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 5(3), 215-226.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses.
Retrieved from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wilson, B. A., Baddeley, A. D., & Kapur, N. (1995). Dense amnesia in a professional musician following herpes simplex virus encephalitis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 668-681.
- Worbe, Y., Mallet, L., Golmard, J.-L., Béhar, C., Durif, F., Jalenques, I., ... Hartmann, A. (2010). Repetitive Behaviours in Patients with Gilles de la Tourette Syndrome : Tics, Compulsions, or Both? *PLOS ONE*, 5(9), e12959.
- World Health Organization, (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025.
- World Health Organization (1993). International classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines (10th Ed). Geneva, Switzerland. Author.
- Yamada, Y., Shinkawa, K., & Shimmei, K. (2020). Atypical Repetition in Daily Conversation on Different Days for Detecting Alzheimer Disease : Evaluation of Phone-Call Data From Regular Monitoring Service. *JMIR mental health*, 7(1), e16790. (31934870).
- Zeman, A., Butler, C., Muhlert, N., & Milton, F. (2013). Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 26(3), 335-342.
- Zeman, A. Z., Boniface, S. J., & Hodges, J. R. (1998). Transient epileptic amnesia : A description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(4), 435-443.
- Zhang, X., Liu, L., Long, G., Jiang, J., & Liu, S. (2021). Episodic memory governs choices : An rnn-based reinforcement learning model for decision-making task. *Neural Networks*, 134, 1-10.

ANNEXES

Annexes

Annexe 1. Evaluation des comportements répétitifs : le SRI (Shigenobu et al., 2002).....	194
Annexe 2. Evaluation de l'anosognosie.....	198
Annexe 2.1. Echelle d'évaluation des difficultés cognitives (CDS) – Version patient.....	198
Annexe 2.2. Echelle d'évaluation des difficultés cognitives (CDS) – Version aidant.....	200
Annexe 2.3. Echelle de l'anosognosie congruente à la tâche – MPR prédiction (Morris et al., 2016)	202
Annexe 2.4. Echelle de l'anosognosie congruente à la tâche – MPR post-diction (Morris et al., 2016)	204
Annexe 3. Annexes issues de la revue systématique.....	206
Annexe 3.1. Equation de recherche utilisée dans la base de données Scopus.....	206
Figure 1. Diagramme de flux réalisé dans le cadre de la revue systématique, selon les critères PRISMA (2020)	207
Annexe 4. Annexes issues de l'étude 2.....	208
Tableau 1. Résultats à l'échelle CDS (McNair et Kahn, 1983) réalisée auprès du patient AD	208

Annexe 1. Evaluation des comportements répétitifs : le SRI (Shigenobu et al., 2002)

A. Comportement alimentaire et préparation des repas

Est-ce qu'il est déjà arrivé au patient de ne cuisiner seulement que les plats qu'il/elle aime et d'acheter les mêmes aliments qu'il/elle préfère ? Ou bien est-ce qu'il lui est déjà arrivé de ne manger que les mêmes plats et les mêmes aliments ?

Non (Si la réponse est non, passez à la question de screening suivante.)

Oui (Si la réponse est oui, passez aux sous-questions.)

1. Est-ce que le patient cuisine les mêmes plats fréquemment ?
2. Est-ce que le patient n'utilise que les mêmes aliments pour son repas ? (ex : il/elle utilise toujours les mêmes ingrédients pour la soupe ou prépare toujours la même boîte-repas.)
3. Est-ce que le patient achète fréquemment les mêmes aliments ? (ex : le même café, les mêmes bonbons)
4. Est-ce que le patient veut manger les mêmes plats ou les mêmes aliments ?
5. Est-ce que le patient n'utilise que la même sauce, le même assaisonnement ou les mêmes épices ?
6. Présente-t-il d'autres stéréotypies en termes de comportement alimentaire ou de préparation des repas ?

Si la question de screening est positive, déterminez la fréquence et la sévérité des comportements alimentaires

Fréquence :

1. Souvent—approximativement une fois par semaine
2. Moyennement fréquent—plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
3. Fréquent— tous les jours (moins que cinq fois par jour)
4. Extrêmement fréquent — tous les jours (plus de cinq fois par jour ou quasiment tout le temps)

Sévérité:

1. Léger—Les comportements stéréotypés sont notables mais produisent peu d'interférence avec les routines quotidiennes.
2. Modéré—Les comportements stéréotypés sont très évidents ; ils peuvent être contenus par l'aidant.
3. Marqué—Les comportements stéréotypés sont très évidents, les interventions de l'aidant restent généralement sans effet sur ces derniers et ils sont une source majeure de détresse.

B. Déambulation

Est-ce que le patient essaye de se promener de manière répétitive, sans perdre son chemin ? Ou est-ce qu'il est déjà arrivé qu'il/elle veuille emprunter le même trajet de façon répétitive ou qu'il veuille toujours aller au même endroit ou se promener toujours dans les mêmes lieux ?

Non (Si la réponse est non, passez à la question de screening suivante.)

Oui (Si la réponse est oui, passez aux sous-questions.)

1. Est-ce que le patient va se promener fréquemment de manière répétitive ?
2. Est-ce que le patient prend toujours le même trajet lorsqu'il se promène ?
3. Est-ce que le patient a déjà perdu son temps dans un endroit donné lors d'une balade ?
4. Est-ce que le patient se rend au même endroit de manière répétée ?
5. Est-ce que le patient se rend toujours à un même bâtiment ou à un même établissement ?
6. Est-ce que le patient se rend de manière répétée au même magasin ?
7. Est-ce que le patient se rend à d'autres endroits de manière répétée ?

Si la question de screening est positive, déterminez la fréquence et la sévérité des comportements de déambulation

Fréquence :

1. Souvent—approximativement une fois par semaine
2. Moyennement fréquent—plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
3. Fréquent— tous les jours (moins que cinq fois par jour)
4. Extrêmement fréquent — tous les jours (plus de cinq fois par jour ou quasiment tout le temps)

Sévérité:

1. Léger—Les comportements stéréotypés sont notables mais produisent peu d'interférence avec les routines quotidiennes.
2. Modéré—Les comportements stéréotypés sont très évidents ; ils peuvent être contenus par l'aidant.
3. Marqué—Les comportements stéréotypés sont très évidents, les interventions de l'aidant restent généralement sans effet sur ces derniers et ils sont une source majeure de détresse.

C. Discours

Est-ce que le patient raconte la même histoire, ou énonce les mêmes phrases et les mêmes mots de façon répétée ? Ou est-ce qu'il/elle change les mêmes chansons de manière répétée au quotidien ?

Non (Si la réponse est non, passez à la question de screening suivante.)

Oui (Si la réponse est oui, passez aux sous-questions.)

1. Est-ce que le patient répète la même histoire ?
2. Est-ce que le patient énonce des phrases de manière répétée ?
3. Est-ce que le patient dit des mots de manière répétée ?
4. Est-ce que le patient chante les mêmes chansons de manière répétée ?

Si la question de screening est positive, déterminez la fréquence et la sévérité du discours répétitif

Fréquence :

1. Souvent—approximativement une fois par semaine
2. Moyennement fréquent—plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
3. Fréquent— tous les jours (moins que cinq fois par jour)
4. Extrêmement fréquent — tous les jours (plus de cinq fois par jour ou quasiment tout le temps)

Sévérité:

1. Léger—Les comportements stéréotypés sont notables mais produisent peu d’interférence avec les routines quotidiennes.
2. Modéré—Les comportements stéréotypés sont très évidents ; ils peuvent être contenus par l’aidant.
3. Marqué—Les comportements stéréotypés sont très évidents, les interventions de l’aidant restent généralement sans effet sur ces derniers et ils sont une source majeure de détresse.

D. Mouvements

Est-ce que le patient fait certains mouvements de manière répétée ? (Excepté dans les cas A, B et C)

Non (Si la réponse est non, passez à la question de screening suivante.)

Oui (Si la réponse est oui, passez aux sous-questions.)

1. Est-ce que le patient frotte son genou de manière répétée ?
2. Est-ce que le patient tape dans ses mains de manière répétée ?
3. Est-ce que le patient essaie de toucher la même personne ?
4. Est-ce que le patient essaie de s’asseoir sur le même siège ?
5. Est-ce que le patient essaie de collecter les mêmes choses ?
6. Est-ce que le patient a eu d’autres mouvements ou comportements répétés ?

Si la question de screening est positive, déterminez la fréquence et la sévérité des mouvements et comportements répétés

Fréquence :

1. Souvent—approximativement une fois par semaine
2. Moyennement fréquent—plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
3. Fréquent— tous les jours (moins que cinq fois par jour)
4. Extrêmement fréquent — tous les jours (plus de cinq fois par jour ou quasiment tout le temps)

Sévérité:

1. Léger—Les comportements stéréotypés sont notables mais produisent peu d’interférence avec les routines quotidiennes.

2. Modéré—Les comportements stéréotypés sont très évidents ; ils peuvent être contenus par l’aidant.

3. Marqué—Les comportements stéréotypés sont très évidents, les interventions de l’aidant restent généralement sans effet sur ces derniers et ils sont une source majeure de détresse.

E. Rythme quotidien

Est-ce que le patient vit dans une routine quotidienne rigide qui ressemble à un emploi du temps ? Ou est-ce qu’il/elle fait certaines choses à heure fixe tous les jours ? Ou est-ce qu’il/elle préfère vivre avec une routine quotidienne fixe et n’aime pas que l’on perturbe cette dernière ?

Non (Si la réponse est non, passez à la question de screening suivante.)

Oui (Si la réponse est oui, passez aux sous-questions.)

1. Est-ce que le patient est à cheval sur l’heure du coucher et l’heure du lever ?

2. Est-ce que le patient tient à regarder la télévision à une heure bien précise ?

3. Est-ce que le patient tient à se promener à une heure bien précise ?

4. Est-ce que le patient tient à prendre son repas à une heure bien précise ?

5. Est-ce que le patient tient à faire d’autres choses à une heure bien précise ?

Si la question de screening est positive, déterminez la fréquence et la sévérité de la routine quotidienne

Fréquence :

1. Souvent—approximativement une fois par semaine

2. Moyennement fréquent—plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours

3. Fréquent— tous les jours (moins que cinq fois par jour)

4. Extrêmement fréquent — tous les jours (plus de cinq fois par jour ou quasiment tout le temps)

Sévérité:

1. Léger—Les comportements stéréotypés sont notables mais produisent peu d’interférence avec les routines quotidiennes.

2. Modéré—Les comportements stéréotypés sont très évidents ; ils peuvent être contenus par l’aidant.

3. Marqué—Les comportements stéréotypés sont très évidents, les interventions de l’aidant restent généralement sans effet sur ces derniers et ils sont une source majeure de détresse.

Annexe 2. Evaluation de l'anosognosie

Annexe 2.1. Echelle d'évaluation des difficultés cognitives (CDS) – Version patient

COGNITIVE DIFFICULTIES SCALE (CDS) VERSION PATIENT

Consigne : Voici une liste de difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne. Mettez une croix dans la colonne correspondant à la fréquence avec laquelle vous avez rencontré ces difficultés dans les 3 dernières semaines.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1 J'ai des difficultés à me souvenir des numéros de téléphone familiaux					
2 J'oublie où j'ai posé mes lunettes, mes clés, mon porte-monnaie, mes papiers					
3 Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en étais					
4 Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite					
5 J'oublie des rendez-vous, des réunions, ou des engagements					
6 J'oublie de téléphoner quand on m'a demandé de rappeler					
7 J'ai du mal à mettre une clef dans la serrure					
8 J'oublie en cours de route des courses que je voulais faire					
9 J'ai du mal à me rappeler le nom des gens que je connais					
10 J'ai du mal à rester concentré sur un travail ou une occupation					
11 J'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision					
12 J'ai du mal à exprimer clairement ce que je veux dire					
13 Je n'arrive pas à reconnaître des gens que je connais					
14 Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15 J'ai du mal à retrouver le nom des objets					
16 J'ai du mal à comprendre ce que je lis					
17 J'ai du mal à suivre la conversation des autres					
18 J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'ont été présentés					
19 Je perds le fil de mes idées en écoutant quelqu'un d'autre					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
20 J'oublie les différentes étapes de recettes de cuisine que je connais bien et je dois les vérifier					
21 J'oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22 J'oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de mes vêtements					
23 J'ai besoin de vérifier une fois ou deux si j'ai bien fermé la porte, coupé le gaz					
24 Je fais des erreurs en écrivant, ou en faisant des calculs					
25 J'ai du mal à fixer mon esprit sur quelque chose de précis					
26 J'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois les choses que je dois faire					
27 J'oublie les ingrédients quand je fais la cuisine					
28 J'ai des difficultés à manipuler les boutons, les fermetures, éclair, les ciseaux, les capsules de bouteilles					
29 J'ai du mal à ranger mes vêtements à la bonne place					
30 J'ai du mal à coudre ou à raccommoder					
31 J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis					
32 J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de me dire					
33 Quand je me promène, j'oublie par où je suis passé(e)					
34 J'ai du mal à savoir si l'on m'a rendu correctement la monnaie					
35 J'oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36 Je dois faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37 J'ai par moments, l'impression d'avoir la tête vide					
38 J'oublie quel jour du mois nous sommes					
39 J'ai du mal à utiliser des outils (marteau, pinces.) pour de petites réparations.					

Annexe 2.2. Echelle d'évaluation des difficultés cognitives (CDS) – Version aidant

**COGNITIVE DIFFICULTIES SCALE (CDS)
VERSION AIDANT**

Consigne : Voici une liste de difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne. Mettez une croix dans la colonne correspondant à la fréquence avec laquelle vous avez rencontré ces difficultés chez votre proche dans les 3 dernières semaines.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1 Il/elle a des difficultés à se souvenir des numéros de téléphone familiers					
2 Il/elle oublie où il/elle a posé ses lunettes, ses clefs, son porte-monnaie, ses papiers					
3 Quand il/elle est interrompu(e) dans une lecture, il/elle a du mal à retrouver où il/elle en était					
4 Quand il/elle fait des courses, il/elle a besoin d'une liste écrite					
5 Il/elle oublie des rendez-vous, des réunions, ou des engagements					
6 Il/elle oublie de téléphoner quand on lui a demandé de rappeler					
7 Il/elle a du mal à mettre une clef dans la serrure					
8 Il/elle oublie en cours de route des courses qu'il/elle voulait faire					
9 Il/elle a du mal à me rappeler le nom des gens qu'il/elle connaît					
10 Il/elle a du mal à rester concentré sur un travail ou une occupation					
11 Il/elle a du mal à raconter une émission que il/elle vient de voir à la télévision					
12 Il/elle a du mal à exprimer clairement ce qu'il/elle veut dire					
13 Il/elle n'arrive pas à reconnaître des gens qu'il/elle connaît					
14 Il/elle lui arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15 Il/elle a du mal à retrouver le nom des objets					
16 Il/elle a du mal à comprendre ce qu'il/elle lit					
17 Il/elle a du mal à suivre la conversation des autres					
18 Il/elle oublie le nom des gens juste après qu'ils lui ont été présentés					
19 Il/elle perd le fil de ses idées en écoutant quelqu'un d'autre					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
20 Il/elle oublie les différentes étapes de recettes de cuisine qu'il/elle connaît bien et il/elle doit les vérifier					
21 Il/elle oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22 Il/elle oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de ses vêtements					
23 Il/elle a besoin de vérifier une fois ou deux s'il/elle a bien fermé la porte, coupé le gaz					
24 Il/elle fait des erreurs en écrivant, ou en faisant des calculs					
25 Il/elle a du mal à fixer son esprit sur quelque chose de précis					
26 Il/elle a besoin de se faire répéter plusieurs fois les choses qu'il/elle doit faire					
27 Il/elle oublie les ingrédients quand il/elle fait la cuisine					
28 Il/elle a des difficultés à manipuler les boutons, les fermetures, éclair, les ciseaux, les capsules de bouteilles					
29 Il/elle a du mal à ranger ses vêtements à la bonne place					
30 Il/elle a du mal à coudre ou à raccommoder					
31 Il/elle a du mal à fixer son esprit sur ce qu'il/elle lit					
32 Il/elle oublie immédiatement ce que les gens viennent de lui dire					
33 Quand il/elle se promène, il/elle oublie par où il/elle est passé(e)					
34 Il/elle a du mal à savoir si l'on lui a rendu correctement la monnaie					
35 Il/elle oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36 Il/elle doit faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37 Il/elle a par moments, l'impression d'avoir la tête vide					
38 Il/elle oublie quel jour du mois nous sommes					
39 Il/elle a du mal à utiliser des outils (marteau, pinces.) pour de petites réparations.					

Annexe 2.3. Echelle de l'anosognosie congruente à la tâche – MPR prédiction (Morris et al., 2016)

MEMORY PERFORMANCE RATIO - PREDICTION

Consigne : «vous allez effectuer un test de mémoire, dans lequel vous allez apprendre une liste de mots. Sur une échelle en 5 points, pouvez-vous estimer la qualité de votre performance au test ? »



Cocher la case correspondant au choix du patient

Très mauvaise	<input type="checkbox"/>
Mauvaise	<input type="checkbox"/>
Moyenne	<input type="checkbox"/>
Bonne	<input type="checkbox"/>
Très bonne	<input type="checkbox"/>

Annexe 2.4. Echelle de l'anosognosie congruente à la tâche – MPR post-diction (Morris et al., 2016)

MEMORY PERFORMANCE RATIO - POSTDICTION

Consigne : "vous venez d'effectuer un test de mémoire, dans lequel vous avez appris une liste de mots. Sur une échelle en 5 points, comment jugez-vous la qualité de votre performance au test ? »



Cocher la case correspondant au choix du patient

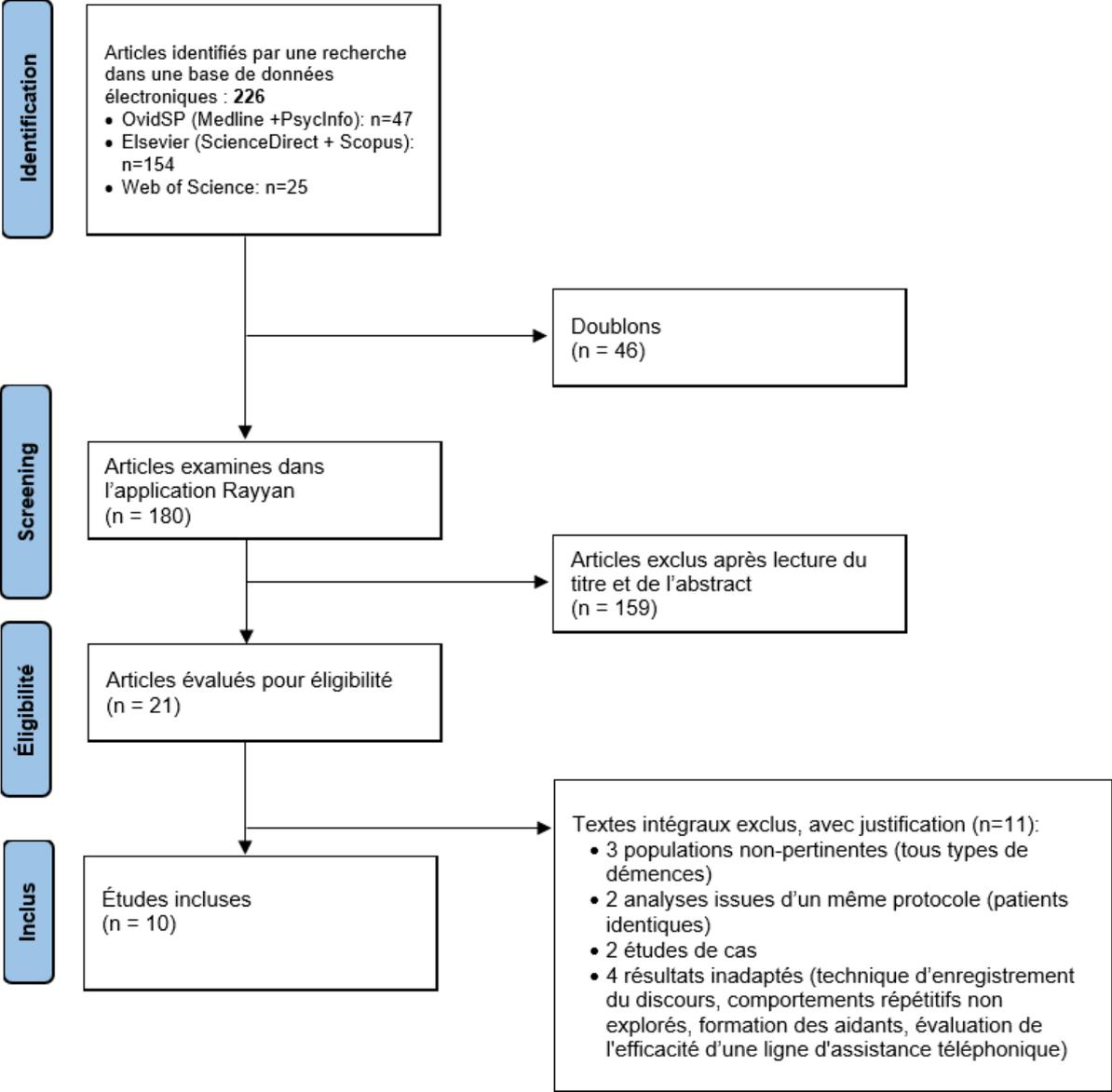
Très mauvaise	<input type="checkbox"/>
Mauvaise	<input type="checkbox"/>
Moyenne	<input type="checkbox"/>
Bonne	<input type="checkbox"/>
Très bonne	<input type="checkbox"/>

Annexe 3. Annexes issues de la revue systématique

Annexe 3.1. Equation de recherche utilisée dans la base de données Scopus

« (TITLE-ABS-KEY ("verbal repetition") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive behaviour") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotypic") OR TITLE-ABS-KEY ("stereotypy") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive questioning") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive verbalization") OR TITLE-ABS-KEY ("repetitive phenomena")) AND (TITLE-ABS-KEY ("alzheimer's disease")) AND NOT ALL ("transcranial") AND NOT ALL ("mice") AND NOT ALL ("autism") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))”

Figure 1. Diagramme de flux réalisé dans le cadre de la revue systématique, selon les critères PRISMA (2020)



Annexe 4. Annexes issues de l'étude 2

Tableau 1. Résultats à l'échelle CDS (McNair et Kahn, 1983) réalisée auprès du patient AD

	Scores bruts
CDS_P (/156)	71
CDS_A (/156)	76
CDS_Score de divergence	5

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)



Résumé

Les Comportements Répétitifs (CR) constituent une symptomatologie psychocomportementale fréquemment rencontrée dans le domaine des troubles mentaux et cognitifs. Ils ont notamment été largement documentés dans les troubles neurodéveloppementaux, où ils ont été liés à une atteinte cérébrale des boucles fronto-striatales. Dans l'amnésie antérograde (AA), ces comportements sont bien connus mais sont paradoxalement très peu étudiés. En effet, malgré l'apparente prévalence élevée de ces symptômes chez ces patients, la littérature existante demeure limitée et les caractéristiques de cette symptomatologie ne font pas consensus.

Les objectifs de cette thèse ont été de déterminer la nature et la fréquence des CR dans l'AA, déterminer le type des déficits mnésiques sous-jacents associés, et d'évaluer l'existence d'un lien éventuel entre l'anosognosie et la production de CR.

Pour répondre aux objectifs, nous avons réalisé 3 études comportant une revue systématique de la littérature avec méta-analyse réalisée dans le contexte de la maladie d'Alzheimer (MA), une étude de cas d'un patient présentant une amnésie hippocampique d'étiologie non-neurodégénérative et une étude toujours en cours d'inclusion de patients présentant une MA. La fréquence de CR observée dans l'AA n'a pu être calculée que dans le contexte de la MA, du fait de la rareté des tableaux amnésiques d'étiologies non-neurodégénératives. Elle était de 66.3 % d'après la méta-analyse réalisée dans le contexte de cette thèse et de 63.6 % d'après les observations préliminaires issues de notre étude en cours d'inclusion. Toute étiologie confondue, le tableau de cette symptomatologie de CR semble dominé dans l'AA par un discours répétitif. Les résultats préliminaires de notre étude semblent montrer une tendance dans le sens de l'existence d'un lien entre anosognosie mnésique et CR, bien que cette tendance ne soit pas statistiquement significative compte tenu du nombre actuel d'inclusions. Nous n'avons pas pu apporter de réponse définitive sur le type de déficit mnésique associé à la manifestation de ces symptômes. En effet, si la revue systématique de la littérature réalisée dans le contexte de cette thèse a bien permis d'envisager l'atteinte mnésique de début de MA comme le facteur explicatif du phénomène de CR, cette synthèse n'a pas permis d'isoler quels processus mnésiques étaient impliqués dans l'AA. Par ailleurs, l'analyse préliminaire des résultats obtenus dans notre étude en cours d'inclusion n'a pas révélé de différence en termes de performances mnésiques entre les sujets présentant la symptomatologie et ceux ne la présentant pas, mais a objectivé au contraire l'existence d'un lien entre troubles exécutifs et manifestation de CR. Cette observation contradictoire a probablement été la conséquence d'un biais méthodologique lié à la sélection initiale des patients, qui se sont révélés être plus dégradés sur le plan cognitif que ce qui était attendu. Enfin, l'étude de cas d'un patient AA hippocampique non-dégénérative a montré que ce patient présentait d'authentiques CR dans un contexte de troubles mnésiques majeurs et très isolés, caractérisés par des troubles du stockage et de la familiarité en mémoire épisodique. A la lumière de l'ensemble des résultats obtenus, nous avons proposé de formuler un modèle théorique dans lequel la symptomatologie de CR dans l'AA résulterait de l'incapacité de l'individu à mettre à jour les modifications de l'environnement par amnésie des événements récents, produisant en réponse des stimuli liés à ces événements des comportements répétés, sans conscience de leur caractère répétitif. En ce sens, nous avons proposé que cette symptomatologie d'expression comportementale n'était pas un trouble du comportement, mais un trouble dans le traitement du stimulus en amont du comportement et à ce titre, nous pensons que l'expression des CR dans l'AA doit être dissociée des CR de type fronto-striataux couramment observés dans d'autres pathologies.

Mots-clés : Amnésie Antérograde, Maladie d'Alzheimer, Comportements Répétitifs, Neuropsychologie, Mémoire Episodique, Anosognosie



Abstract

Repetitive Behaviors (RB) constitute a psycho-behavioral symptomatology frequently encountered in the field of mental and cognitive disorders. They have been widely documented in neurodevelopmental disorders, where they have been linked to cerebral damage to the frontal-striatal loops. In anterograde amnesia (AA), these behaviors are well known but paradoxically scarcely studied. Indeed, despite the apparent high prevalence of these symptoms in these patients, the existing literature remains limited and the characteristics of this symptomatology do not reach consensus.

The objectives of this thesis were to determine the nature and frequency of RB in AA, identify the type of underlying mnemonic deficits associated, and assess the existence of a potential link between anosognosia and the production of RB.

To address the objectives, we conducted 3 studies involving a systematic review of the literature with meta-analysis carried out in the context of Alzheimer's Disease (AD), a case study of a patient with hippocampal amnesia of non-neurodegenerative etiology, and an ongoing study including patients with AD. The frequency of RB observed in AA could only be calculated in the context of AD, due to the rarity of amnesic presentations of non-neurodegenerative etiologies. It was 66.3 % according to the meta-analysis performed in the context of this thesis and 63.6 % according to preliminary observations from our ongoing study. Regardless of etiology, the picture of this RB symptomatology in AA appears to be dominated by repetitive speech. The preliminary results of our study seem to show a trend towards the existence of a link between mnemonic anosognosia and RB, although this trend was not statistically significant given the current number of inclusions. We have not been able to provide a definitive answer on the type of mnemonic deficit associated with the manifestation of these symptoms. Indeed, while the systematic review of the literature carried out in the context of this thesis did consider early AD mnemonic impairment as the explanatory factor for the RB phenomenon, this synthesis did not isolate which mnemonic processes were involved in AA. Furthermore, the preliminary analysis of the results obtained in our ongoing study did not reveal any differences in terms of mnemonic performances between subjects presenting the symptomatology and those not presenting it, but instead identified the existence of a link between executive disorders and the manifestation of RB. This contradictory observation was probably the consequence of a methodological bias linked to the initial selection of patients, who turned out to be more cognitively impaired than expected. Finally, the case study of a non-degenerative hippocampal AA patient showed that this patient presented authentic RB in a context of major and very isolated mnemonic disorders, characterized by storage and familiarity disorders in episodic memory. In light of all the results obtained, we proposed the formulation of a theoretical model in which RB symptomatology in AA would result from the individual's inability to update environmental changes due to amnesia for recent events, producing repeated behaviors in response to stimuli related to these events, without awareness of their repetitive nature. In this sense, we have proposed that this behavioral symptomatology was not a behavioral disorder, but a disorder in the processing of the stimulus upstream of the behavior, and in this regard, we believe that the expression of RB in AA must be dissociated from the frontal-striatal-type RB commonly observed in other pathologies.

Keywords: Anterograde Amnesia, Alzheimer's Disease, Repetitive Behaviours, Neuropsychology, Episodic Memory, Anosognosia

