

6

Neuropsychologie

Depuis une vingtaine d'années, grâce au développement de la neuropsychologie cognitive, à la prise de conscience du problème de santé publique posé par la maladie d'Alzheimer et à l'établissement de critères de diagnostic plus stricts, des progrès considérables ont été faits dans la description des perturbations cognitives associées à cette maladie.

Troubles de la mémoire

Les troubles de mémoire sont particulièrement marqués dans cette affection et en constituent le plus souvent le premier symptôme. Comme le montrent les études épidémiologiques longitudinales (Ritchie et coll., 2001 ; Amieva et coll., 2005) ou celles de patients MCI (*Mild Cognitive Impairment*), ces troubles sont plus sévères chez les patients qui développent rapidement la maladie d'Alzheimer plusieurs années même avant le début de la démence (Nestor et coll., 2004). Les théories actuelles en neuropsychologie considèrent la mémoire comme un ensemble fonctionnel constitué de différents systèmes parmi lesquels la mémoire épisodique est à la fois la plus élaborée et la plus vulnérable (pour revue, Eustache et Desgranges, 2003).

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet d'enregistrer, de stocker et de récupérer des informations personnellement vécues situées dans leur contexte spatial et temporel d'acquisition (Tulving, 2001). Le rappel d'informations épisodiques requiert un « voyage mental » dans le temps et l'espace et s'accompagne d'un type de conscience particulier, la conscience autoéotique (conscience de soi). De ce fait, elle joue un rôle majeur dans la construction de l'identité et dans la perception de soi, comme le démontre le sentiment de « vide », de perte d'identité ressenti par les amnésiques sévères.

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire épisodique est altérée, comme dans d'autres maladies dégénératives, ou même dans le vieillissement normal, mais la nature de ses perturbations est relativement spécifique de la

maladie d'Alzheimer (pour revues, Laisney et coll., 2004 ; Eustache et coll., 2006).

Les épreuves classiquement utilisées à des fins diagnostiques (rappel libre, rappel indicé, reconnaissance de listes de mots) (tableau 6.I) permettent de mettre en évidence des difficultés à acquérir des informations nouvelles et tentent de distinguer les troubles de l'encodage, du stockage ou de la récupération.

Tableau 6.I : Principaux outils neuropsychologiques

Fonctions cognitives	Outils neuropsychologiques	Caractéristiques de l'outil
Fonctions cognitives générales	MMSE	
Mémoire épisodique	Echelle de Mattis	
	Echelle de mémoire de Wechsler	Rappel d'histoires, apprentissage de paires de mots, reproduction de dessins
	Test de Rappel libre-Rappel indicé 16 items	Apprentissage d'une série de 16 mots (procédure de Grober et Buschke)
	Test d'apprentissage de mots du California	Apprentissage d'une série de 16 mots appartenant à 4 catégories
	Figure de Rey	Reproduction de mémoire d'une figure géométrique complexe
	Test des Portes	Reconnaissance de photographies de portes
Mémoire sémantique/langage	Déno 80	Dénomination d'images
	Fluence verbale (critères sémantiques)	Produire oralement le plus grand nombre de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée
	Test de connaissances sémantiques	Questionnaire portant sur les connaissances générales et spécifiques de concepts
Mémoire de travail	Empan de chiffres	Répétition de séries croissantes de chiffres
	Paradigme de Brown-Peterson	Restitution de séries de 3 lettres (ou mots) après un délai occupé par une tâche interférente
Fonctions exécutives	<i>Trail-making test</i> (flexibilité mentale)	Relier des chiffres et des lettres dans l'ordre en alternant les 2 séries (1 A 2 B 3 C ...)
	Stroop (inhibition)	Dénommer la couleur de l'encre avec laquelle des mots (noms de couleur) sont écrits, sachant qu'il y a conflit entre les deux (ex : « rouge » est écrit en vert)
	Test de Wisconsin	Classement de cartes selon différents critères
Capacités visuo-constructives	Copie de la figure de Rey	Copie d'une figure géométrique complexe

Dans la maladie d'Alzheimer, les perturbations se traduisent par des performances déficitaires dans toutes les épreuves. Les capacités d'encodage sont perturbées, comme le montre l'absence d'amélioration notable des performances dans les épreuves de rappel indicé ou de reconnaissance par rapport au rappel libre (Salmon et Lange, 2001). De ce fait, les troubles mnésiques des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont qualifiés « d'authentiques » par opposition aux troubles « apparents » liés par exemple à l'utilisation de stratégies inefficaces ou à des troubles attentionnels qui retentissent sur les performances mnésiques (Grober et Buschke, 1987). Ces difficultés s'expliqueraient principalement par une incapacité à encoder spontanément les caractéristiques sémantiques du matériel à mémoriser (Dalla Barba et Goldblum, 1996 ; Backman et Small, 1998). De plus, les patients ne bénéficient pas ou peu des indices sémantiques fournis lors de l'encodage (Carlesimo et coll., 1998). Le fait que certains patients commettent des erreurs sémantiques suggère qu'ils ont stocké une information insuffisante qui ne leur permet pas de caractériser chaque item de manière unique. Les items peuvent alors être confondus avec d'autres items sémantiquement proches. Certaines données révèlent aussi des troubles du stockage de l'information, engendrant un taux d'oubli plus important après un délai (Bondi et coll., 1994). Enfin, la phase de récupération est elle aussi perturbée. En effet, la présentation d'indices permet, tout du moins au début de la maladie, d'améliorer le rappel du patient sans pour autant parvenir à le normaliser (Lipinska et coll., 1994).

Outre les diminutions de performances, l'aspect qualitatif des productions des patients guide également la démarche diagnostique. Par exemple, les épreuves d'apprentissage de listes de mots sur plusieurs essais font apparaître une phase de plateau dès le deuxième essai. De plus, les patients produisent des intrusions (des mots qui n'appartiennent pas à la liste initiale) en rappel libre et en rappel indicé (Gainotti et Marra, 1994 ; Dalla Barba et Wong, 1995). Les intrusions produites lors de ces deux types de rappel seraient de nature différente. En effet, les intrusions produites en rappel libre n'ont pas de lien avec la catégorie sémantique des mots étudiés alors que celles produites en rappel indicé correspondent souvent aux items prototypiques des catégories proposées en indice (Ergis et coll., 1994). De plus, Desgranges et collaborateurs (2002) ont montré que les intrusions en rappel libre sont corrélées avec le score de fluence verbale et seraient liées à des processus de récupération stratégique. En revanche, les intrusions en rappel indicé seraient suscitées de manière plus automatique en réponse à l'indice proposé. Le nombre de fausses reconnaissances produites par les patients atteints de maladie d'Alzheimer est soit plus faible soit plus important que chez les témoins, selon les paradigmes utilisés (Budson et coll., 2002 ; Gallo et coll., 2004, pour revue).

Dans les consultations mémoire, l'une des épreuves les plus utilisées pour évaluer la mémoire épisodique est le test dérivé d'une procédure mise au point par Grober et Buschke intitulée « le rappel libre – rappel indicé

16 items » (Van Der Linden, 2004). Ce test repose sur le principe de la profondeur de l'encodage (le sujet est invité à effectuer un traitement sémantique sur les mots qui lui sont présentés) et sur celui de la spécificité de l'encodage (les indices fournis lors de la récupération sont les mêmes que lors de l'encodage). Il permet de mettre en évidence des troubles de l'encodage (les indices sont peu efficaces et la reconnaissance est déficitaire), du stockage (taux d'oubli accentué) et de la récupération (amélioration partielle des performances grâce aux indices). Ce test a fait les preuves de sa sensibilité et de sa spécificité lors d'une étude comparative entre sujets témoins et patients atteints de maladie d'Alzheimer (Ergis et coll., 1994) et il apporte des arguments intéressants dans le diagnostic différentiel avec les autres démences (Pasquier et coll., 2001).

La procédure de Grober et Buschke présente cependant des limites puisque le fait de fournir des indices catégoriels au sujet lors de l'encodage des items empêche l'étude de ses capacités d'encodage spontané. Les épreuves d'apprentissage de mots sans consignes spécifiques au moment de l'encodage permettent à l'inverse d'évaluer ces capacités et sont surtout intéressantes si elles proposent plusieurs conditions d'encodage (Eustache et coll., 2000). Ainsi, Schrijnemaekers et coll. (2006) ont réalisé une étude longitudinale, sur 2 à 3 ans, avec une épreuve d'apprentissage de 12 mots appartenant à 3 catégories sémantiques, sans donner de consigne particulière au moment de l'encodage. Ils montrent un effet d'apprentissage chez les sujets sains, et non chez les patients MCI, particulièrement chez ceux qui par la suite développeront la maladie d'Alzheimer (convertisseurs) ; ceci reflète, selon les auteurs, l'absence de stratégies efficaces de mémorisation. De plus, des effets plafonds ont parfois été observés au test de Grober et Buschke, ce qui nuit à la discrimination entre les groupes. C'est la raison pour laquelle un nouveau test de mémoire épisodique a été élaboré, le « *double memory test* » (Buschke et coll., 1995), test de rappel indicé composé de deux parties comportant chacune 64 mots, répartis en 16 catégories. Ce test, à la fois sensible et spécifique (Buschke et coll., 1997), a inspiré un test en langue française, le RI 48, (rappel indicé sur 48 items) qui présente les mêmes qualités métrologiques que le test original (Ivanoiu et coll., 2005).

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémorisation de matériel visuel est également déficitaire, comme le montrent les études réalisées avec le test des portes (Greene et coll., 1996), ou le DMS48, test de reconnaissance mis au point par Barbeau et coll. (2004). Des épreuves de mémorisation conjuguée d'informations factuelles et spatiales, par exemple des visages situés dans des emplacements précis, sont recommandées par certains auteurs (Nestor et coll., 2004 ; Clague et coll., 2005 ; Dudas et coll., 2005).

Outre les difficultés à acquérir des informations nouvelles, les patients atteints de maladie d'Alzheimer éprouvent des difficultés à restituer des souvenirs personnels. Cette dimension peut être explorée par la méthode des mots indices ou à l'aide de questionnaires de mémoire autobiographique,

comme celui de Kopelman et coll. (1989), traduit par Van Der Linden et ses collaborateurs, ou le TEMPau (test épisodique de mémoire du passé autobiographique ; Piolino et coll., 2000). Le principe général est d'évaluer la capacité à rappeler des événements autobiographiques spécifiques en fonction de plusieurs (trois ou cinq) périodes de vie. Les troubles sont importants dès le début de la maladie (Nestor et coll., 2002 ; Fromholt et coll., 2003) et retentissent sur le sentiment d'identité des patients (Addis et Tippett, 2004). En début de maladie, il existe un gradient de Ribot caractérisé par une meilleure préservation des souvenirs anciens par rapport aux souvenirs récents (Thomas-Antérion et coll., 2000 ; Piolino et coll., 2003 ; Eustache et coll., 2004 ; Sartori et coll., 2004 ; Ivanoiu et coll., 2006 ; Meeter et coll., 2006). Toutefois, le gradient temporel semble dû à la sémantisation des souvenirs anciens, tandis que les souvenirs strictement épisodiques, situés dans le temps et l'espace, riches de détails et empreints d'un sentiment de reviviscence, sont altérés, quelle que soit la période de vie explorée.

L'étude de la conscience autoéotique, associée à la mémoire épisodique, est relativement rare dans la maladie d'Alzheimer. Elle est pourtant possible grâce au paradigme R/K (pour « *remember/know* », ou « je me souviens/je sais ») associé à une tâche de reconnaissance classique ou à des questionnaires autobiographiques. Dans les deux cas, après production de sa réponse, le sujet est invité à dire s'il se souvient véritablement de l'item ou de l'événement ou s'il sait simplement que l'item était présent ou que l'événement s'est produit. Les quelques études publiées (Dalla Barba, 1997 ; Piolino et coll., 2003 ; Rauchs et coll., 2006) montrent que les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont tendance à fournir moins de réponses R (même s'ils en donnent encore), et surtout qu'ils ont des difficultés à les justifier, c'est-à-dire à rapporter des détails contextuels permettant de préciser leurs réponses. En quelque sorte, les patients peuvent avoir l'impression de revivre l'événement initial sans pour autant pouvoir accéder à l'ensemble des détails contextuels qui entourent l'événement.

Au total, dans la maladie d'Alzheimer, le déficit de mémoire épisodique se manifeste quelle que soit la tâche employée. Plusieurs études se sont intéressées à la mémoire épisodique des patients MCI, pour déterminer les capacités les plus perturbées ou celles permettant de prédire une évolution vers la maladie d'Alzheimer (Arnaiz et Almkvist, 2003 ; Spaan et coll., 2003 ; Chételat et coll., 2005). Plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt du rappel différé (Tierney et coll., 1996 ; Petersen et coll., 1999 ; Artero et Ritchie, 2003), mais certains ont montré que le rappel immédiat (Jacobs et coll., 1995) était aussi un bon prédicteur du déclin. De même, des perturbations du rappel indicé (Grober et coll., 2000 ; Boeve et coll., 2003 ; Ivanoiu et coll., 2005 ; Traykov et coll., 2005 ; et, pour revues, Dubois et Albert, 2004 ; Gauthier et coll., 2006), mais aussi du rappel libre (Howieson et coll., 1997 ; Backman et Small, 1998) et de la reconnaissance (Backman et coll., 2001), de la mémoire verbale (Chen

et coll., 2000 ; Elias et coll., 2000 ; Small et coll., 2000) et de la mémoire non verbale (Berent et coll., 1999 ; Petersen et coll., 1999 ; Swainson et coll., 2001 ; Kawas et coll., 2003 ; Blackwell et coll., 2004) ont été mises en évidence chez des patients MCI. Le déficit de reconnaissance se manifeste davantage dans les épreuves de reconnaissance oui/non que dans les épreuves à choix forcé, ce qui s'expliquerait par l'implication de processus stratégiques dans les premières et de processus de familiarité dans les secondes (Westerbergh et coll., 2006). Il semble donc difficile de conclure, la diversité des résultats étant liée à l'hétérogénéité des populations étudiées et des tâches employées. Une étude récente présente l'intérêt d'avoir étudié un groupe de patients MCI amnésiques, strictement sélectionnés selon les critères de Petersen et coll. (2001) avec plusieurs types de tâches de mémoire épisodique (Perri et coll., 2005). La plupart des scores des patients sont déficitaires : l'apprentissage de listes de mots reliés sémantiquement ou non, l'effet de primauté (rappel des premiers mots de la liste), la reconnaissance des mots et le rappel d'une histoire ou d'une figure géométrique. La mesure qui s'avère à la fois la plus sensible et la plus spécifique est le rappel différé d'une liste de mots reliés sémantiquement, ce qui peut s'expliquer par la difficulté des patients à organiser les items à mémoriser par catégorie sémantique.

Mémoire sémantique

La mémoire sémantique correspond à la mémoire des mots, des concepts, des connaissances sur le monde ainsi que des connaissances générales sur soi-même, c'est-à-dire la sémantique personnelle, indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle est perturbée très tôt dans la maladie d'Alzheimer (Perry et coll., 2000), alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge, ce qui fait de son atteinte un argument précieux en faveur d'une maladie neurodégénérative. Les troubles de la mémoire sémantique se manifestent dans le langage spontané par un discours vague et par des circonlocutions. Le manque du mot est particulièrement net dans les tâches de dénomination qui révèlent un trouble parfois compensé dans le langage courant ; dans ces épreuves, les patients produisent fréquemment des réponses super-ordonnées (du type « animal » pour « tigre ») et des paraphasies sémantiques (« lion » pour « tigre »). Les troubles concernent aussi la connaissance des personnes célèbres (Thompson et coll., 2002 ; Delazer et coll., 2003 ; Estevez-Gonzalez et coll., 2004).

Ces perturbations peuvent traduire soit un simple trouble de l'accès au lexique (le patient ne trouve pas le mot précis mais conserve la signification des concepts), soit une perte des concepts eux-mêmes. Selon l'hypothèse du trouble de l'accès (Ober et Shenaut, 1999), l'intégrité des connaissances pourrait être mise en évidence avec des épreuves qui ne requièrent pas l'utilisation de stratégies ou de capacités attentionnelles. L'hypothèse du trouble central (Salmon et coll., 1999) refléterait une détérioration des représentations sémantiques.

sémantique, parfois difficile à établir, peut s'appuyer sur les critères suivants (Shallice, 1988) : l'atteinte centrale se traduit notamment par une constance des erreurs sur les mêmes items d'une épreuve à l'autre et lors d'examens répétés ; les attributs des concepts sont perturbés en priorité, alors que les connaissances générales sont préservées. Ainsi, le patient peut ne plus savoir que le pelage d'un tigre est bigarré de rayures, qu'un lion porte une crinière, tout en sachant qu'il s'agit d'animaux sauvages. L'hypothèse de la dégradation de la mémoire sémantique trouve des arguments dans des études extensives utilisant des épreuves différentes (dénomination, désignation, définition) dans des modalités différentes (visuelle, verbale) pour évaluer l'intégrité des mêmes concepts (Hodges et coll., 1992b ; Rogers et coll., 2006). Le déficit du stock sémantique est confirmé par les études ayant utilisé des paradigmes d'amorçage sémantique afin d'évaluer l'intégrité du réseau sémantique.

Le phénomène d'amorçage sémantique correspond à une facilitation du traitement (diminution du temps de réponse ou du nombre d'erreurs) d'un item cible (lion) lorsqu'il est précédé d'un item amorce qui lui est sémantiquement relié (tigre). L'étude des effets d'amorçage sémantique permet une évaluation implicite et directe de la mémoire sémantique. Les résultats des études ayant utilisé ce paradigme sont, à première vue, hétérogènes (Giffard et coll., 2005). Certains auteurs révèlent chez les patients des effets d'amorçage inférieurs à ceux de la population témoin (Silveri et coll., 1996), alors que d'autres ont rapporté des performances comparables (Chenery et coll., 1994 ; Nakamura et coll., 2000 ; Martins et Lloyd, 2006) ou même supérieures (hyperamorçage) (Chertkow et coll., 1994 ; Bell et coll., 2001 ; Duong et coll., 2006). L'hyperamorçage, initialement difficile à interpréter, a été clarifié par l'étude transversale et longitudinale de Giffard et coll. (2001, 2002). Ce phénomène survient essentiellement au début de la maladie, lorsque les connaissances sémantiques commencent à se dégrader, perdant d'abord leurs attributs spécifiques. En perdant les attributs qui permettent de les distinguer, les connaissances proches sémantiquement seraient confondues (le tigre et le lion deviennent un même félin), amplifiant ainsi l'effet d'amorçage. À un stade plus avancé, lorsque les concepts se dégradent dans leur intégralité, les effets d'amorçage deviennent inférieurs à ceux des sujets témoins. Le stade de la démence est donc un déterminant majeur pour l'ampleur des effets d'amorçage sémantique.

L'examen de la mémoire sémantique peut s'appuyer sur des épreuves classiquement utilisées dans le domaine de l'aphasie, comme la dénomination d'images ou la fluence verbale (tableau 6.1), mais également sur des épreuves plus spécifiques, telles le *Pyramid and Palm Tree Test* (Howard et Patterson, 1992) ou certains sous-tests de la batterie de Birmingham (Riddoch et Humphreys, 1993) ou du Protocole d'évaluation des gnosies visuelles (Agniel et coll., 1994). Le test des fluences verbales (évoquant de mots à partir d'un critère) constitue l'une des mesures les plus sensibles des déficits sémantiques. Toutefois, il s'agit d'une tâche complexe qui met en jeu non seulement des

connaissances sémantiques mais aussi d'autres composantes cognitives comme l'attention et la mémoire de travail. L'utilisation combinée d'une tâche de fluence à critère sémantique (noms d'animaux) et d'une tâche à critère orthographique (mots qui commencent par la lettre P) permet de mieux comprendre la nature des perturbations. En effet, les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent des performances déficitaires pour les deux types de fluence, mais leurs troubles sont plus importants en fluence catégorielle qu'en fluence orthographique (voir la méta-analyse de Henry et coll., 2004). Or, ces deux épreuves requièrent les mêmes capacités d'attention et de mémoire de travail et la première implique davantage la mémoire sémantique, suggérant que les troubles de la mémoire sémantique expliquent en priorité ce profil de performances.

La fluence sémantique est d'ailleurs perturbée très tôt dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer, puisque des déficits ont été mis en évidence dans des études épidémiologiques plusieurs années avant l'apparition de la démence (Weingartner et coll., 1993 ; Elias et coll., 2000 ; Chen et coll., 2000 et 2001), jusqu'à 9 ans avant (Amieva et coll., 2005) ou chez des patients MCI (Visser et coll., 2000 et 2001 ; Artero et Ritchie, 2003) et sont prédictifs du déclin cognitif (Chételat et coll., 2005). Chez les patients MCI, ceci a été montré grâce à des analyses de groupes (comparaison de performances de groupes de patients à celles de sujets sains, ou régression entre des performances initiales de patients et performances ultérieures), alors qu'au niveau individuel, même si leurs performances peuvent être inférieures à la moyenne, elles ne sont pas pathologiques. La diminution de la fluence verbale a été mise en évidence tant avec des épreuves classiques (noms d'animaux) qu'avec une épreuve de fluence sémantique personnelle qui consiste à énumérer des noms de personnes connues à différentes époques de la vie (Chételat et coll., 2005). L'analyse des types de réponses fournies lors de ces épreuves renseigne également sur la nature des perturbations : les sujets sains regroupent leurs réponses par sous-catégories sémantiques (les animaux de la ferme, puis du zoo...), alors que les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Troyer et coll., 1998 ; Gomez et White, 2006) et MCI (Murphy et coll., 2006) font des regroupements sémantiques de moins grande taille, ce qui témoigne de l'atteinte de leur mémoire sémantique.

D'autres troubles de la mémoire sémantique ont été mis en évidence dans des groupes de patients MCI (Swainson et coll., 2001 ; Storandt et coll., 2002 ; Blackwell et coll., 2004 ; Hodges et coll., 2006 ; Adlam et coll., 2006 ; Chételat et coll., 2005, pour revue) et s'avèrent être parmi les meilleurs indices prédictifs du déclin cognitif ultérieur. Ces troubles semblent se manifester d'abord dans les épreuves explicites de mémoire sémantique avant de toucher les épreuves implicites, comme le suggère l'étude récente de Duong et coll. (2006) montrant des perturbations dans les épreuves de dénomination et de connaissances sémantiques, mais une préservation des effets d'amorçage sémantique chez les patients MCI.

Mémoire de travail

La mémoire de travail est également un système de mémoire précocement perturbé dans la maladie d'Alzheimer. En référence au modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley et ses collaborateurs (Baddeley, 1986), les différentes composantes sont atteintes de façon inégale. Les performances aux tâches d'empan auditivo-verbal sont généralement abaissées (Desgranges et coll., 1996 ; Collette et coll., 1999) (tableau 6.I). L'effet de récence (ou tendance à restituer préférentiellement les derniers mots d'une liste) peut également être perturbé, mais pas au tout début de la maladie (Perri et coll., 2005). Quelques épreuves censées évaluer le calepin visuo-spatial indiquent une baisse des performances (Orsini et coll., 1988), mais celle-ci pourrait ne pas être spécifique à une déficience de la voie visuo-spatiale, mais secondaire à une atteinte de « l'administrateur central ». Cette atteinte retentirait sur toutes les sous-composantes de la mémoire de travail, l'administrateur central étant responsable du déploiement stratégique des ressources attentionnelles. De nombreux travaux utilisant des paradigmes divers ont bien mis en évidence cette perturbation de l'administrateur central. Plusieurs épreuves reposent sur le principe de la double tâche et testent la capacité du sujet à maintenir à court terme des informations, tout en allouant son attention à un traitement cognitif concurrent. Différentes adaptations du paradigme de Brown-Peterson ont été utilisées : le principe général est de rappeler des informations (courte série de lettres, de syllabes...) après un bref délai (ne dépassant pas 30 secondes), occupé par une tâche interférente (par exemple compter à rebours de deux en deux), empêchant ainsi la répétition de l'information à mémoriser. Un trouble sévère est observé dans cette tâche chez les patients Alzheimer, même après un court délai de rétention (Kalpouzos et coll., 2005 ; Sebastian et coll., 2006). Collette et coll. (1999) ont confirmé que les patients souffrant de maladie d'Alzheimer sont rapidement déficitaires dans les paradigmes exigeant la réalisation simultanée de deux tâches, ainsi que lors de la manipulation de l'information stockée en mémoire de travail, comme dans l'épreuve α -span qui consiste à restituer dans l'ordre alphabétique une petite série de mots présentés dans le désordre. Cette atteinte de l'administrateur central doit donc être considérée comme l'une des perturbations cognitives fondamentales de la maladie d'Alzheimer, qui se répercute sur de multiples tâches (Belleville et coll., 2003).

Autres systèmes de mémoire

Toutes trois précocement perturbées dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire de travail sont des systèmes de mémoire de haut niveau sur un plan ontogénétique et phylogénétique (Eustache et Desgranges, 2003). La pathologie affecte donc en priorité les systèmes de mémoire les plus élaborés. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, qui mettent en jeu des processus automatiques, semblent

plus résistants, tout du moins aux premiers stades de l'affection. Il en est ainsi du système de représentations perceptives, qui sous-tend les effets d'amorçage perceptif, et de la mémoire procédurale.

Les effets d'amorçage perceptif, quand ils sont mesurés avec des épreuves adaptées, sont préservés dans la maladie d'Alzheimer (par exemple, Park et coll., 1998 ; Willems et coll., 2002 ; Ballesteros et Reales, 2004). Ce résultat ne doit pas être confondu avec les données concernant l'amorçage sémantique qui est au contraire généralement perturbé. Les résultats plus inconstants obtenus avec diverses épreuves, comme les tâches classiques consistant à compléter des mots, le sont vraisemblablement parce que ces épreuves évaluent des processus très divers : amorçage perceptif et conceptuel, mais aussi composantes explicites de la mémoire.

Les résultats concernant la mémoire procédurale sont variables selon les tâches utilisées. Les capacités à acquérir des aptitudes perceptivo-motrices (comme le *rotor test*) sont le plus souvent préservées (Eslinger et Damasio, 1986 ; Heindel et coll., 1989 ; Bondi et Kaszniak, 1991 ; Bondi et coll., 1993 ; Desgranges et coll., 1996 ; Deweer et coll., 1994 ; Dick et coll., 1995, 1996, 2000 et 2003). Les études portant sur l'apprentissage de procédures perceptivo-verbales, comme la lecture en miroir (Grober et coll., 1992 ; Deweer et coll., 1993, 1994 et 1996) ou cognitives (Grafman et coll., 1990 ; Hirono et coll., 1996), rapportent des résultats plus mitigés, dépendant de la complexité de la tâche. Cowles et coll. (2003) ont par exemple rapporté le cas d'un patient violoniste ayant pu apprendre à jouer un air nouveau. En fait, la mémoire procédurale, par elle-même, n'est pas perturbée dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, mais la présence de divers troubles cognitifs (mémoire épisodique, mémoire de travail...) gêne les premières phases de l'apprentissage, avant que celui-ci ne soit automatisé (Beaunieux et coll., 2006). En revanche, les procédures acquises de longue date, comme jouer d'un instrument, faire des puzzles complexes, jouer au bridge sont relativement résistantes à la maladie (Beatty et coll., 1994 et 1997).

Attention et fonctions exécutives

Les données de la littérature convergent vers une atteinte des fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer (Duke et Kaszniak, 2000 ; Albert et coll., 2001 ; Perry et Hodges, 2003). Leur perturbation est souvent précoce, et peut se manifester à un stade prédéméntiel. La détection et l'évaluation des troubles exécutifs sont un enjeu important compte tenu des répercussions très larges dans la vie quotidienne des patients. Qui plus est, une atteinte des fonctions exécutives peut gêner la prise de conscience des déficits par le patient, ce qui peut compromettre toute tentative de prise en charge. Stokholm et coll. (2006) ont recherché des troubles exécutifs dans

un groupe de 36 patients atteints de maladie d'Alzheimer à l'aide de 7 tests. Les déficits étaient variables d'un patient à l'autre, mais présents chez 76 % d'entre eux à au moins un test. Le test des estimations cognitives (estimations du poids d'un éléphant, de la longueur du cou d'une girafe ou de la colonne vertébrale humaine, par exemple) a montré des perturbations dans la maladie d'Alzheimer, attribuées à leur difficulté à maintenir des informations sémantiques en mémoire de travail pour réaliser la tâche (Levinoff et coll., 2006). L'épreuve de catégorisation de cartes de Wisconsin est parfois utilisée et se révèle sensible, y compris dans le MCI (Nagahama et coll., 2003), mais elle présente l'inconvénient d'être « multidéterminée », ce qui conduit parfois à lui préférer le recours à des tâches plus simples, impliquant des fonctions exécutives « de base », comme la flexibilité mentale ou la capacité d'inhibition. Des perturbations de la flexibilité mentale ont été mises en évidence chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et MCI, à l'aide du *Trail Making test* (Van der Flier et coll., 2002) (tableau 6.1). Des diminutions des capacités d'inhibition ont été montrées à l'aide du test de Hayling (qui demande de compléter des phrases en évitant les automatismes) et du test de *Stroop* (Belleville et coll., 2006). De façon intéressante, Duong et coll. (2006) ont montré que le déficit à une tâche de *Stroop* chez des patients MCI n'apparaissait que dans une condition impliquant un traitement sémantique, mais pas dans la condition classique. Amieva et collaborateurs (2004) ont souligné le contraste entre l'atteinte des processus d'inhibition volontaires et la préservation des processus d'inhibition automatiques.

Troubles instrumentaux

Les fonctions instrumentales, telles que le langage ou les praxies, sont également altérées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Langage

Les troubles du langage font partie intégrante de la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les différents aspects du langage ne sont pas touchés dans les mêmes proportions. Les troubles lexico-sémantiques sont marqués, contrastant avec une relative intégrité de la phonologie, de la morphologie et de la syntaxe (Martin et Fedio, 1983 ; Murdoch et coll., 1987). Lorsque la démence est encore légère, les troubles sont dominés par un manque du mot. Au stade de démence modérée, le manque du mot est de plus en plus présent, les paraphasies sémantiques, les persévérations d'un élément (syllabe ou mot) ou d'un thème sont de plus en plus nombreuses. La compréhension orale devient déficiente et l'écriture contient des paraphrasies. À un stade sévère, les

patients peuvent être mutiques ou conserver une production restreinte à l'écholalie ou aux palilalies.

Les épreuves de dénomination d'images comme la Deno 80 (Deloche et Hannequin, 1997) sont particulièrement informatives car elles mettent en évidence le manque du mot qui constitue un signe fréquent et parfois précoce de l'affection. Des batteries comprenant de nombreuses images bien contrôlées selon différents paramètres (familiarité, complexité visuelle, canonicité...) sont utiles pour étudier les effets « catégorie-spécifiques » qui peuvent être observés dans la maladie d'Alzheimer (Gaillard et coll., 1998 ; Zannino et coll., 2006 et 2007).

L'examen du langage écrit revêt un intérêt tout particulier, d'une part parce que certaines perturbations sont précoces et, d'autre part, parce qu'elles sont relativement spécifiques. Dans la maladie d'Alzheimer, la lecture de mots est généralement préservée jusqu'à un stade avancé de l'évolution, même si la compréhension est parfois altérée. L'écriture peut au contraire être précocement perturbée. La plupart des études adoptant une approche cognitive se sont intéressées aux processus centraux (voies lexicales et phonologique), et rapportent une prédominance de troubles lexicaux avec des difficultés à écrire des mots irréguliers ou non transparents sur le plan des correspondances phonème-graphème. L'altération des processus périphériques (système allographique et patrons moteurs graphiques) a été moins décrite car peu étudiée (Platel et coll., 1993 ; Hughes et coll. 1997 ; Venneri et coll., 2002). Les patients présentant des troubles périphériques ont tendance à écrire en lettres majuscules d'imprimerie et à mélanger cursives minuscules et majuscules d'imprimerie au sein d'un même mot (Eustache et Lambert, 1996, pour revue). Bien que l'atteinte de la voie lexico-sémantique soit considérée comme la forme la plus fréquente en début de maladie, suivie par les troubles périphériques, cette succession des troubles n'est pas systématique (Luzzatti et coll., 2003 ; Lambert et coll., sous presse). L'écriture sous dictée de mots réguliers, irréguliers ou de non-mots ainsi que de lettres isolées est particulièrement pertinente pour explorer ces différentes perturbations.

Praxies

L'apraxie fait partie de la sémiologie classique de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, elle a donné lieu à beaucoup moins de travaux que les troubles de la mémoire et du langage.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent des difficultés à réaliser des gestes sur ordre, tels que des pantomimes ou des gestes d'utilisation d'objets (Foundas et coll., 1999), avec utilisation de parties de leur corps comme objet (Kato et coll., 2001). Mozaz et coll. (2006) ont mis en évidence des difficultés à réaliser des gestes transitifs (par exemple, geste de planter un clou), ainsi qu'à reconnaître les gestes corrects parmi des distracteurs. Toutes

ces perturbations ont été mises sur le compte de l'apraxie idéomotrice qui se caractérise par l'incapacité d'exécuter un geste à la demande, alors que le patient peut effectuer ce même geste spontanément. Ce terme fait référence à une terminologie ancienne mais toujours employée. Pourtant, les déficits de reconnaissance s'inscrivent dans le cadre de troubles du système conceptuel, tel qu'il est défini par le modèle de Roy et Square (1985), distinguant système conceptuel et système de production. Le premier fournit la représentation abstraite de l'action et le second permet sa réalisation effective. Le système conceptuel est évalué au moyen d'épreuves de détection de gestes corrects parmi des réalisations erronées alors que l'évaluation du système de production invite le patient à exécuter certains gestes, le plus souvent sur imitation. Dans la maladie d'Alzheimer, le système conceptuel est perturbé (Ochiba et coll., 1992 ; Schwartz et coll., 2000). Les deux systèmes sont souvent altérés chez les mêmes patients, mais il peut exister des dissociations (Blondel et coll., 2001). L'apraxie de l'habillage constitue également une perturbation fréquemment observée dans la maladie d'Alzheimer aux stades relativement avancés de l'évolution.

L'apraxie constructive est un syndrome fréquent et souvent précoce dans la maladie d'Alzheimer (Guerin et coll., 2002). Elle peut se manifester dès l'exécution du dessin sur ordre oral, ce qui reflète souvent des troubles de conceptualisation (voir par exemple le dessin d'une horloge, Rouleau et coll., 1996) ou bien prédominer en copie, voire prendre la forme d'un phénomène d'accolement au modèle, ou *closing-in* (Kwak, 2004). Des troubles visuo-constructifs ont aussi été mis en évidence dans des groupes de patients MCI (Backman, 1998 ; Storandt et coll., 2002 ; Artero et Ritchie, 2003).

En conclusion, les travaux réalisés ces dernières années sur la maladie d'Alzheimer ont permis une description précise des perturbations cognitives et de leurs substrats cérébraux. Ces perturbations sont dominées par les troubles de différents systèmes de mémoire, tout particulièrement la mémoire épisodique dont la nature précise est mieux connue et ensuite la mémoire sémantique et la mémoire de travail. Elles touchent aussi les fonctions exécutives, le langage et les praxies. Ces études insistent également sur les capacités qui sont plus longtemps préservées, comme la mémoire procédurale ou les effets d'amorçage perceptif.

Les travaux les plus récents visent à mettre en évidence les troubles les plus précoces en étudiant des patients MCI amnésiques. Même si ces patients sont rares, leur étude, et surtout celle des patients qui par la suite développent la maladie d'Alzheimer, a permis de mettre en évidence des troubles cognitifs qui surviennent bien avant le stade de démence. Ces connaissances permettent un diagnostic plus précoce de la maladie et, en conséquence, une meilleure prise en charge des patients, un enjeu fondamental à l'heure actuelle où les thérapeutiques en développement contre la maladie d'Alzheimer sont de plus en plus ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

ADDIS DR, TIPPETT LJ. Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory* 2004, **12** : 56-74

ADLAM AL, BOZEAT S, ARNOLD R, WATSON P, HODGES JR. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2006, **42** : 675-684

AGNIEL A, JOANETTE Y, DOYON B, DUCHEIN C. Protocole Montréal-Toulouse d'Examen des Gnosies Visuelles (PEGV) et des Gnosies Auditives (PEGA). Ortho-Edition, Isbergues, 1992

ALBERT MS, MOSS MB, TANZI R, JONES K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2001, **7** : 631-639

AMIEVA H, PHILLIPS LH, DELLA SS, HENRY JD. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain* 2004, **127** : 949-964

AMIEVA H, JACQMIN-GADDA H, ORGOGOZO JM, LE CARRET N, HELMER C, et coll. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005, **128** : 1093-1101. Epub 2005 Mar 17

ARNAIZ E, ALMKVIST O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003, **179** : 34-41

ARTERO S, RITCHIE K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging Ment Health* 2003, **7** : 251-258

BACKMAN L. The link between knowledge and remembering in Alzheimer's disease. *Scand J Psychol* 1998, **39** : 131-139

BACKMAN L, SMALL BJ. Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1998, **13** : 267-276

BACKMAN L, SMALL BJ, FRATIGLIONI L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001, **124** : 96-102

BADDELEY A, LOGIE R, BRESSI S, DELLA SS, SPINNLER H. Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol A* 1986, **38** : 603-618

BALLESTEROS S, REALES JM. Intact haptic priming in normal aging and Alzheimer's disease: evidence for dissociable memory systems. *Neuropsychologia* 2004, **42** : 1063-1070

BARBEAU E, DIDIC M, TRAMONI E, FELICIAN O, JOUBERT S, et coll. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004, **62** : 1317-1322

BARBERGER-GATEAU P, FABRIGOULE C, DARTIGUES JF. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005, **128** : 1093-1101

BEATTY WW, WINN P, ADAMS RL, ALLEN EW, WILSON DA, et coll. Preserved cognitive skills in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1994, **51** : 1040-1046

BEATTY WW, BRUMBACK RA, VONSATTEL JP. Autopsy-proven Alzheimer disease in a patient with dementia who retained musical skill in life. *Arch Neurol* 1997, **54** : 1448

BEAUNIEUX H, HUBERT V, WITKOWSKI T, PITEL AL, ROSSI S, et coll. Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory* 2006, **14** : 521-539

BELL EE, CHENERY HJ, INGRAM JC. Semantic priming in Alzheimer's dementia: evidence for dissociation of automatic and attentional processes. *Brain Lang* 2001, **76** : 130-144

BELLEVILLE S, ROULEAU N, VAN DER LINDEN M, COLLETTE F. Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology* 2003, **17** : 69-81

BELLEVILLE S, ROULEAU N, VAN DER LINDEN M. Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006, **62** : 113-119

BERENT S, GIORDANI B, FOSTER N, MINOSHIMA S, LAJINESS-O'NEILL R, et coll. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999, **33** : 7-16

BLACKWELL AD, SAHAKIAN BJ, VESEY R, SEMPLE JM, ROBBINS TW, HODGES JR. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 42-48

BLONDEL A, DESGRANGES B, DE LS, V, SCHAEFFER S, BENALI K, et coll. Disorders in intentional gestural organization in Alzheimer's disease: combined or selective impairment of the conceptual and production systems? *Eur J Neurol* 2001, **8** : 629-641

BOEVE B, MCCORMICK J, SMITH G, FERMAN T, RUMMANS T, et coll. Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2003, **60** : 477-480

BONDI MW, KASZNAK AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991, **13** : 339-358

BONDI MW, KASZNAK AW, RAPCSAK SZ, BUTTERS MA. Implicit and explicit memory following anterior communicating artery aneurysm rupture. *Brain Cogn* 1993, **22** : 213-229

BONDI MW, SALMON DP, BUTTERS N. Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer's disease. In : Alzheimer disease. TERRY R, KATZMAN R, BICK K (eds). Raven Press, New York, 1994 : 41-63

BUDSON AE, SITARSKI J, DAFFNER KR, SCHACTER DL. False recognition of pictures versus words in Alzheimer's disease: the distinctiveness heuristic. *Neuropsychology* 2002, **16** : 163-173

BUSCHKE H, SLIWINSKI M, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Aging, encoding specificity, and memory change in the Double Memory Test. *J Int Neuropsychol Soc* 1995, **1** : 483-493

BUSCHKE H, SLIWINSKI MJ, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997, **48** : 989-997

CARLESIMO GA, MAURI M, GRACEFFA AM, FADDA L, LOASSES A, et coll. Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients

with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998, **20** : 14-29

CHEN P, RATCLIFF G, BELLE SH, CAULEY JA, DEKOSKY ST, GANGULI M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000, **55** : 1847-1853

CHEN P, RATCLIFF G, BELLE SH, CAULEY JA, DEKOSKY ST, GANGULI M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 853-858

CHENERY HJ, INGRAM JC, MURDOCH BE. The effect of repeated prime-target presentation in manipulating attention-induced priming in persons with dementia of the Alzheimer's type. *Brain Cogn* 1994, **25** : 108-127

CHERTKOW H, BUB D, BERGMAN H, BRUEMMER A, MERLING A, ROTHFLEISCH J. Increased semantic priming in patients with dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 608-622

CHÉTELAT G, EUSTACHE F, VIADER F, DE LS V, PELERIN A, et coll. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005, **11** : 14-25

CLAGUE F, DUDAS RB, THOMPSON SA, GRAHAM KS, HODGES JR. Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from frontotemporal and vascular dementia? *Neuropsychologia* 2005, **43** : 1338-1350.

COLLETTE F, VAN DER LINDEN M, BECHET S, SALMON E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1999, **37** : 905-918

COWLES A, BEATTY WW, NIXON SJ, LUTZ LJ, PAULK J, et coll. Musical skill in dementia: a violinist presumed to have Alzheimer's disease learns to play a new song. *Neurocase* 2003, **9** : 493-503

DALLA BG. Recognition memory and recollective experience in Alzheimer's disease. *Memory* 1997, **5** : 657-672

DALLA BG, WONG C. Encoding specificity and intrusion in Alzheimer's disease and amnesia. *Brain Cogn* 1995, **27** : 1-16

DALLA BG, GOLDBLUM MC. The influence of semantic encoding on recognition memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 1181-1186

DELAZER M, SEMENZA C, REINER M, HOFER R, BENKE T. Anomia for people names in DAT – evidence for semantic and post-semantic impairments. *Neuropsychologia* 2003, **41** : 1593-1598

DELOCHE G, HANNEQUIN D. Test de dénomination orale d'images (DO80). ECPA, Paris, 1997

DESGRANGES B, EUSTACHE F, RIOUX P, DE LS, V, LECHEVALIER B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex* 1996, **32** : 387-412

DESGRANGES B, BARON JC, GIFFARD B, CHETELAT G, LALEVEE C, et coll. The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: a PET study in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2002, **17** : 1658-1664

DEWEER B, PILLON B, MICHON A, DUBOIS B. Mirror reading in Alzheimer's disease: normal skill learning and acquisition of item-specific information. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993, **15** : 789-804

DEWEER B, ERGIS AM, FOSSATI P, PILLON B, BOLLER F, et coll. Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 1994, **30** : 113-126

DICK MB, NIELSON KA, BETH RE, SHANKLE WR, COTMAN CW. Acquisition and long-term retention of a fine motor skill in Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1995, **29** : 294-306

DICK MB, SHANKLE RW, BETH RE, CK-MUEHLKE C, COTMAN CW, KEAN ML. Acquisition and long-term retention of a gross motor skill in Alzheimer's disease patients under constant and varied practice conditions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996, **51** : 103-111

DICK MB, HSIEH S, CK-MUEHLKE C, DAVIS DS, COTMAN CW. The variability of practice hypothesis in motor learning: does it apply to Alzheimer's disease? *Brain Cogn* 2000, **44** : 470-489

DICK MB, HSIEH S, BRICKER J, CK-MUEHLKE C. Facilitating acquisition and transfer of a continuous motor task in healthy older adults and patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2003, **17** : 202-212

DUBOIS B, ALBERT ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004, **3** : 246-248

DUDAS RB, CLAGUE F, THOMPSON SA, GRAHAM KS, HODGES JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005, **43** : 1266-1276

DUKE LM, KASZNAK AW. Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychol Rev* 2000, **10** : 75-99

DUONG A, WHITEHEAD V, HANRATTY K, CHERTKOW H. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 1928-1935

ELIAS MF, BEISER A, WOLF PA, AU R, WHITE RF, D'AGOSTINO RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000, **57** : 808-813

ERGIS AM, VAN DER LINDEN M, DEWEER B. L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Rev Neuropsychol* 1994, **4** : 47-68

ESLINGER PJ, DAMASIO AR. Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci* 1986, **6** : 3006-3009

ESTEVEZ-GONZALEZ A, GARCIA-SANCHEZ C, BOLTES A, OTERMIN P, PASCUAL-SEDANO B, et coll. Semantic knowledge of famous people in mild cognitive

impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 188-195

EUSTACHE F, LAMBERT J. Neuro-cognitive models of spelling and Alzheimer disease: mutual clarification. *Rev Neurol Paris*, 1996, **152** : 658-668

EUSTACHE F, DESGRANGES B. Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire: Entre théorie et pratique clinique. In : Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques. MEULEMANS T, DESGRANGES B, ADAM S, EUSTACHE F (eds). Solal, Marseille, 2003 : 9-45

EUSTACHE F, PIOLINO P, DESGRANGES B, GUILLERY B, GAILLARD MJ, HANNEQUIN D. The assessment of long-term memory and semantic knowledge. *Rev Neurol (Paris)* 2000, **156** : 739-757

EUSTACHE F, PIOLINO P, GIFFARD B, VIADER F, DE LS, V, BARON JC, et coll. "In the course of time": a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain* 2004, **127** : 1549-1560

EUSTACHE F, GIFFARD B, RAUCHS G, CHETELAT G, PIOLINO P, DESGRANGES B. Alzheimer's disease and human memory. *Rev Neurol Paris* 2006, **162** : 929-939

FOUNDAS AL, MACAULEY BL, RAYMER AM, MAHER LM, ROTH LJ, HEILMAN KM. Ideomotor apraxia in Alzheimer disease and left hemisphere stroke: limb transitive and intransitive movements. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999, **12** : 161-166

FROMHOLT P, MORTENSEN DB, TORPDAHL P, BENDER L, LARSEN P, RUBIN DC. Life-narrative and word-cued autobiographical memories in centenarians: comparisons with 80-year-old control, depressed, and dementia groups. *Memory* 2003, **11** : 81-88

GAILLARD MJ, GIRARD C, LEMARCHAND M, EUSTACHE F, HANNEQUIN D. Effet catégorie-spécifique en dénomination dans la maladie d'Alzheimer. In : Actualités sur la maladie d'Alzheimer. TOUCHON J, RITCHIE K, GÉLY-NARGEOT M (eds). Solal, Marseille, 1998 : 321-328

GAINOTTI G, MARRA C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 65-78

GALLO DA, SULLIVAN AL, DAFFNER KR, SCHACTER DL, BUDSON AE. Associative recognition in Alzheimer's disease: evidence for impaired recall-to-reject. *Neuropsychology* 2004, **18** : 556-563

GAUTHIER S, REISBERG B, ZAUDIG M, PETERSEN RC, RITCHIE K, et coll. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006, **367** : 1262-1270

GIFFARD B, DESGRANGES B, NORE-MARY F, LALEVEE C, DE LS, V, et coll. The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: new insights from hyperpriming effects. *Brain* 2001, **124** : 1522-1532

GIFFARD B, DESGRANGES B, NORE-MARY F, LALEVEE C, BEAUNIEUX H, et coll. The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: clues from hyperpriming and hypoprimering effects. *Brain* 2002, **125** : 2044-2057

GIFFARD B, DESGRANGES B, EUSTACHE F. Semantic memory disorders in Alzheimer's disease: clues from semantic priming effects. *Curr Alzheimer Res* 2005, **2** : 425-434

GOMEZ RG, WHITE DA. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Clin Neuropsychol* 2006, **21** : 771-775

GRAFMAN J, WEINGARTNER H, NEWHOUSE PA, THOMPSON K, LALONDE F, et coll. Implicit learning in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 1990, **23** : 94-101

GREENE JD, BADDELEY AD, HODGES JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 537-551

GROBER E, BUSCHKE H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987, **3** : 13-36

GROBER E, AUSUBEL R, SLIWINSKI M, GORDON B. Skill learning and repetition priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1992, **30** : 849-858

GROBER E, LIPTON RB, HALL C, CRYSTAL H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000, **54** : 827-832

GUERIN F, BELLEVILLE S, SKA B. Characterization of visuoconstructional disabilities in patients with probable dementia of Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002, **24** : 1-17

HEINDEL WC, SALMON DP, SHULTS CW, WALICKE PA, BUTTERS N. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 1989, **9** : 582-587

HENRY JD, CRAWFORD JR, PHILLIPS LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004, **42** : 1212-1222

HIRONO N, MORI E, IKEJIRI Y, IMAMURA T, SHIMOMURA T, et coll. Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1996, **8** : 210-216

HODGES JR, SALMON DP, BUTTERS N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* 1992, **30** : 301-314

HODGES JR, ERZINCIOGLU S, PATTERSON K. Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **21** : 380-391

HOWARD D, PATTERSON K. Pyramids and palm trees tests: A test of semantic access from words and pictures. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1992

HOWIESON DB, DAME A, CAMICOLI R, SEXTON G, PAYAMI H, KAYE JA. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 584-589

HUGHES JC, GRAHAM N, PATTERSON K, HODGES JR. Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia* 1997, **35** : 533-545

IVANOIU A, ADAM S, VAN DER LINDEN M, SALMON E, JUILLERAT AC, et coll. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol* 2005, **252** : 47-55

- IVANOIU A, COOPER JM, SHANKS MF, VENNERI A. Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 1936-1955
- JACOBS DM, SANO M, DOONEIEF G, MARDER K, BELL KL, STERN Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995, **45** : 957-962
- KALPOUZOS G, EUSTACHE F, DE LS V, VIADER F, CHETELAT G, DESGRANGES B. Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *J Neurol* 2005, **252** : 548-558
- KATO M, MEGURO K, SATO M, SHIMADA Y, YAMAZAKI H, et coll. Ideomotor apraxia in patients with Alzheimer disease: why do they use their body parts as objects? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001, **14** : 45-52
- KAWAS CH, CORRADA MM, BROOKMEYER R, MORRISON A, RESNICK SM, et coll. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003, **60** : 1089-1093
- KOPELMAN MD, WILSON BA, BADDELEY AD. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989, **11** : 724-744
- KWAK YT. "Closing-in" phenomenon in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *BMC Neurol* 2004, **4** : 3
- LAISNEY M, GIFFARD B, EUSTACHE F. Semantic memory in Alzheimer's disease: contributions of semantic priming. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004, **2** : 107-115
- LAMBERT J, GIFFARD B, NORE F, DE LA SAYETTE V, PASQUIER F, EUSTACHE F. Central and peripheral Agraphia in Alzheimer's disease: From the case Auguste D. to a cognitive neuropsychology approach. *Cortex* (sous presse)
- LEVINOFF EJ, PHILLIPS NA, VERRERET L, BABINS L, KELNER N, et coll. Cognitive estimation impairment in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2006, **20** : 123-132
- LIPINSKA B, BACKMAN L, MANTYLA T, VIITANEN M. Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 809-819
- LUZZATTI C, LAIACONA M, AGAZZI D. Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution. *Neuropsychologia* 2003, **41** : 759-772
- MARTIN A, FEDIO P. Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain Lang* 1983, **19** : 124-141
- MARTINS CA, LLOYD-JONES TJ. Preserved conceptual priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 2006, **42** : 995-1004
- MEETER M, EIJSACKERS EV, MULDER JL. Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006, **28** : 914-927
- MOZAZ M, GARAIGORDOBIL M, GONZALEZ ROTH LJ, ANDERSON J, CRUCIAN GP, HEILMAN KM. Posture recognition in Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006, **62** : 241-245

MURDOCH BE, CHENERY HJ, WILKS V, BOYLE RS. Language disorders in dementia of the Alzheimer type. *Brain Lang* 1987, **31** : 122-137

MURPHY KJ, RICH JB, TROYER AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2006, **12** : 570-574

NAGAHAMA Y, OKINA T, SUZUKI N, MATSUZAKI S, YAMAUCHI H, et coll. Factor structure of a modified version of the wisconsin card sorting test: an analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, **16** : 103-112

NAKAMURA H, NAKANISHI M, HAMANAKA T, NAKAOKI S, YOSHIDA S. Semantic priming in patients with Alzheimer and semantic dementia. *Cortex* 2000, **36** : 151-162

NESTOR PJ, GRAHAM KS, BOZEAT S, SIMONS JS, HODGES JR. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2002, **40** : 633-654

NESTOR PJ, SCHELTENS P, HODGES JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004, **10** (suppl) : S34-S41

OBER BA, SHENAUT GK. Well-organized conceptual domains in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 676-684

OCHIPA C, ROTH LJ, HEILMAN KM. Conceptual apraxia in Alzheimer's disease. *Brain* 1992, **115** : 1061-1071

ORSINI A, TROJANO L, CHIACCHIO L, GROSSI D. Immediate memory spans in dementia. *Percept Mot Skills* 1988, **67** : 267-272

PARK SM, GABRIELI JD, REMINGER SL, MONTI LA, FLEISCHMAN DA, et coll. Preserved priming across study-test picture transformations in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998, **12** : 340-352

PASQUIER F, GRYMONTREZ L, LEBERT F, VAN DER LINDEN M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001, **7** : 161-171

PERRI R, CARLESIMO GA, SERRA L, CALTAGIRONE C. Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005, **27** : 1033-1055

PERRY RJ, WATSON P, HODGES JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000, **38** : 252-271

PERRY RJ, HODGES JR. Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurosci* 2003, **18** : 221-226

PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999, **56** : 303-308

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, et coll. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001, **58** : 1985-1992

PIOLINO P, DESGRANGES B, EUSTACHE F. La mémoire autobiographique: théorie et pratique. Solal, Marseille, 2000

PIOLINO P, DESGRANGES B, BELLIARD S, MATUSZEWSKI V, LALEVEE C, et coll. Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 2003, **126** : 2203-2219

PLATEL H, LAMBERT J, EUSTACHE F, CADET B, DARY M, et coll. Characteristics and evolution of writing impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1993, **31** : 1147-1158

RAUCHS G, PIOLINO P, MEZENGE F, LANDEAU B, LALEVEE C, et coll. Auto-noetic consciousness in Alzheimer's disease: Neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiol Aging* 2006 [epub]

RIDDOCH M, HUMPHREYS G. Birmingham Object Recognition Battery (B.O.R.B.). Hove: Lawrence Erlbaum Associates, 1993

RITCHIE K, ARTERO S, TOUCHON J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001, **56** : 37-42

ROGERS TT, IVANOIU A, PATTERSON K, HODGES JR. Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology* 2006, **20** : 319-335

ROULEAU I, SALMON DP, BUTTERS N. Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain Cogn* 1996, **31** : 17-34

ROY E, SQUARE P. Common considerations in study of limb, verbal and oral apraxia. In : Neuropsychological studies of apraxia and related disorders. ROY E (ed). Elsevier, Amsterdam, 1985 : 111-161

SALMON DP, LANGE KL. Cognitive screening and neuropsychological assessment in early Alzheimer's disease. *Clin Geriatr Med* 2001, **17** : 229-254

SALMON DP, HEINDEL WC, LANGE KL. Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: implications for the integrity of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 692-703

SARTORI G, SNITZ BE, SORCINELLI L, DAUM I. Remote memory in advanced Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2004, **19** : 779-789

SCHRIJNEMAEKERS AM, DE JAGER CA, HOGERVORST E, BUDGE MM. Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory tests as compared with controls. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006, **28** : 438-455

SCHWARTZ RL, ADAIR JC, RAYMER AM, WILLIAMSON DJ, CROSSON B, et coll. Conceptual apraxia in probable Alzheimer's disease as demonstrated by the Florida Action Recall Test. *J Int Neuropsychol Soc* 2000, **6** : 265-270

SEBASTIAN MV, MENOR J, ELOSUA MR. Attentional dysfunction of the central executive in AD: evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex* 2006, **42** : 1015-1020

SHALLICE T. From neuropsychology to mental structure. Cambridge University Press, Cambridge, 1988

SILVERI MC, MONTELEONE D, BURANI C, TABOSSI P. Automatic semantic facilitation in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996, **18** : 371-382

SMALL JA, KEMPER S, LYONS K. Sentence repetition and processing resources in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2000, **75** : 232-258

SPAAN PE, RAAIJMAKERS JG, JONKER C. Alzheimer's disease versus normal ageing: a review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003, **25** : 216-233

STOKHOLM J, VOGEL A, GADE A, WALDEMAR G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **22** : 54-59

STORANDT M, GRANT EA, MILLER JP, MORRIS JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, **59** : 1034-1041

SWAINSON R, HODGES JR, GALTON CJ, SEMPLE J, MICHAEL A, et coll. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 265-280

THOMAS-ANTERION C, JACQUIN K, LAURENT B. Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 100-106

THOMPSON SA, GRAHAM KS, PATTERSON K, SAHAKIAN BJ, HODGES JR. Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology* 2002, **16** : 344-358

TIERNEY MC, SZALAI JP, SNOW WG, FISHER RH, NORES A, et coll. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996, **46** : 661-665

TRAYKOV L, BAUDIC S, RAOUX N, LATOUR F, RIEU D, et coll. Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005, **229-230** : 75-79

TROYER AK, MOSCOVITCH M, WINOCUR G, LEACH L, FREEDMAN M. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, **4** : 137-143

TULVING E. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001, **356** : 1505-1515

VAN DER FLIER WM, VAN DEN HEUVEL DM, WEVERLING-RIJNSBURGER AW, SPILT A, BOLLEN EL, et coll. Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage. *Neurology* 2002, **59** : 874-879

VAN DER LINDEN M. L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Solal, Marseille, 2004

VENNERI A, PESTELL SJ AND CAFFARRA P. Independent representations for cursive and print style: Evidence from dysgraphia in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychol* 2002, **19** : 387-400

VISSER PJ, VERHEY FR, PONDS RW, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN CL, JOLLES J. Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 363-372

VISSER PJ, VERHEY FR, PONDS RW, JOLLES J. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 411-423

WEINGARTNER HJ, KAWAS C, RAWLINGS R, SHAPIRO M. Changes in semantic memory in early stage Alzheimer's disease patients. *Gerontologist* 1993, **33** : 637-643

WESTERBERG CE, PALLER KA, WEINTRAUB S, MESULAM MM, HOLDSTOCK JS, et coll. When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006, **20** : 193-205

WILLEMS S, ADAM S, VAN DER LINDEN M. Normal mere exposure effect with impaired recognition in Alzheimer's disease. *Cortex* 2002, **38** : 77-86

ZANNINO GD, PERRI R, PASQUALETTI P, CALTAGIRONE C, CARLESIMO GA. (Category-specific) semantic deficit in Alzheimer's patients: the role of semantic distance. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 52-61

ZANNINO GD, PERRI R, CALTAGIRONE C, CARLESIMO GA. Category-specific naming deficit in Alzheimer's disease: The effect of a display by domain interaction. *Neuropsychologia* 2007, **45** : 1832-1839