



HAL
open science

Évaluation du test Mnemonic Similarity Task en consultation mémoire

Ghislain Belliard-Guerin

► **To cite this version:**

Ghislain Belliard-Guerin. Évaluation du test Mnemonic Similarity Task en consultation mémoire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03871713

HAL Id: dumas-03871713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03871713v1>

Submitted on 25 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Année 2022

Thèse n° 3155

Évaluation du test *Mnemonic Similarity Task* en consultation mémoire

THESE DE MEDECINE - DES NEUROLOGIE

Ghislain BELLIART-GUERIN

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en médecine

Sous la direction du Docteur Vincent PLANCHE

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/2022, devant un jury composé de :

Pr Jean-François DARTIGUES
Pr Igor SIBON
Pr François TISON
Dr Brice LAURENS
Dr Vincent PLANCHE

Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Table des matières

Introduction.....	3
Vers la compréhension de la mémoire	3
Bref historique de l'étude des processus cognitifs	3
Quel est le substrat de la mémoire ?	4
Différents types de mémoire	6
Mémoire et vieillissement physiologique.....	8
Fonctions mnésiques assurées par l'hippocampe et implication dans le déclin cognitif	9
<i>Pattern separation</i> et <i>Pattern completion</i>	9
Etude clinique du <i>Pattern Separation</i> et du <i>Pattern completion</i>	11
<i>Pattern Separation</i> et <i>Pattern Completion</i> dans le vieillissement physiologique et pathologique.....	13
Maladie d'Alzheimer : une pathologie neurodégénérative de la mémoire.....	14
Epidémiologie	14
Physiopathologie	15
Présentations cliniques.....	15
Questions et objectifs de l'étude.....	19
Article proposé à la soumission.....	20
Discussion élargie	36
Conclusion	41

Introduction

Vers la compréhension de la mémoire

Bref historique de l'étude des processus cognitifs

En abordant le fonctionnement du cerveau du point de vue cognitif, on retrouve parmi les processus les plus passionnants l'apprentissage et la mémoire. L'**apprentissage** est l'acquisition de nouvelles informations ou connaissances et la **mémoire** la rétention de l'information acquise.

A partir de la fin du XIX^{ème} siècle, la psychologie expérimentale a commencé à s'intéresser aux comportements tels que l'apprentissage, la mémoire, l'attention, la perception ou l'action volontaire. Chez l'être humain, Hermann Ebbinghaus en 1885, puis Ivan Pavlov et Edgar Thorndike chez l'animal ont fondé le courant empirique appelé « Behaviorisme ». Pour ces « behavioristes », comptant également dans leur rangs James B. Watson et Burrhus F. Skinner, les processus mentaux non observables n'étaient pas accessibles à l'étude scientifique, en particulier la perception, l'attention sélective ou la mémoire (1).

Dans les années 1960, les fondateurs de la « Psychologie cognitive » tels que George Miller, Ulric Neisser, Herbert Simon, s'attachèrent à montrer que notre perception du monde est un processus intégrant à la fois l'information portée dans les stimuli qui nous arrivent mais également le traitement « mental » de ces informations par le cerveau de l'individu. C'est ainsi que la psychologie cognitive s'attacha non seulement à caractériser les entrées (*inputs*) et les sorties (*outputs*) des différents comportements, mais aussi à analyser le processus par lequel un stimulus est transformé en perception puis en action, soit à analyser le **traitement de l'information** mis en jeu. Dans cette approche cognitiviste, il faut remarquer qu'il est implicite que toute perception ou action a une « **représentation interne** » dans le cerveau, une représentation de l'information en termes de **patron** (*pattern*) **d'activité neuronale**. Néanmoins, les cognitivistes firent face à l'écueil de l'inaccessibilité des processus mentaux aux expérimentations, ne pouvant appréhender directement le substrat neuronal des représentations internes.

Vinrent alors les travaux de Vernon Mountcastle sur la perception somatique, de David Hubel sur la vision et d'Edward Evarts sur le contrôle du mouvement qui initièrent l'étude des activités neuronales. Dans les années 1970, Evarts et Mouncastle développèrent des **analyses d'activité de « neurone-unique »** chez le singe. Ces travaux et ceux qui suivirent permirent les premières

corrélations entre processus cognitifs (perception, attention, prise de décision) et des patrons d'activité neuronale dans des régions spécifiques.

La neuroanatomie éprouva un regain d'intérêt devant la nécessité d'une meilleure caractérisation des régions encéphaliques et de nouvelles techniques émergèrent pour étudier les connexions neuronales (Sanford Palay au NIH, Walle Nauta au MIT, Matthew et Jennifer LaVail à Harvard et Max Cowan à l'Université de Washington). Avec l'importance de mieux corréler anatomie et fonction, les techniques d'imagerie fonctionnelles telles que la Tomographie par émission de Positrons (TEP) et l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) furent appliquées aux questions cognitives. Il fut désormais possible d'étudier directement les **corrélats neuronaux des processus sensoriels, moteurs et cognitifs**. En parallèle, l'étude des conséquences de **lésions cérébrales** sur les processus cognitifs spécifiques, telle qu'initiée par Pierre Paul Broca pour le langage, apporta son lot d'informations sur **l'organisation et l'anatomie des fonctions supérieures**, dont la mémoire. Il put ainsi être démontré que la cognition n'est pas un processus unitaire mais que coexistent plusieurs systèmes cognitifs indépendants. Un exemple parlant est celui du système visuel des primates qui comporte des voies anatomiques dédiées, respectivement, au traitement de la forme, de la couleur ou du mouvement.

Enfin, la science computationnelle a marqué de son sceau les sciences cognitives, avec la possibilité de **modéliser l'activité de populations importantes de neurones** et de tester comment certaines composantes cérébrales participent à des processus cognitifs précis. Il est alors nécessaire d'intégrer les propriétés des cellules individuelles, mais aussi les propriétés du réseau dans son ensemble.

Quel est le substrat de la mémoire ?

En 1949, Donald Hebb fut le premier à suggérer que des ensembles de neurones représentent l'information et ce de manière distribuée sur de larges aires cérébrales. Ainsi il n'existerait pas un seul centre de la mémoire et un évènement serait représenté au sein de plusieurs régions du système nerveux.

Mais en 1957, Brenda Milner fit la description du fameux patient H. M. qui avait subi une **résection bilatérale du lobe temporal médian** pour tenter de guérir une épilepsie sévère et qui au décours présenta une **amnésie antérograde définitive**, incapable de fixer de nouveaux souvenirs, sans atteinte cognitive autre. D'autres cas de patients avec atteinte bilatérale des hippocampes furent également décrits dans la même période, notamment par Penfield.

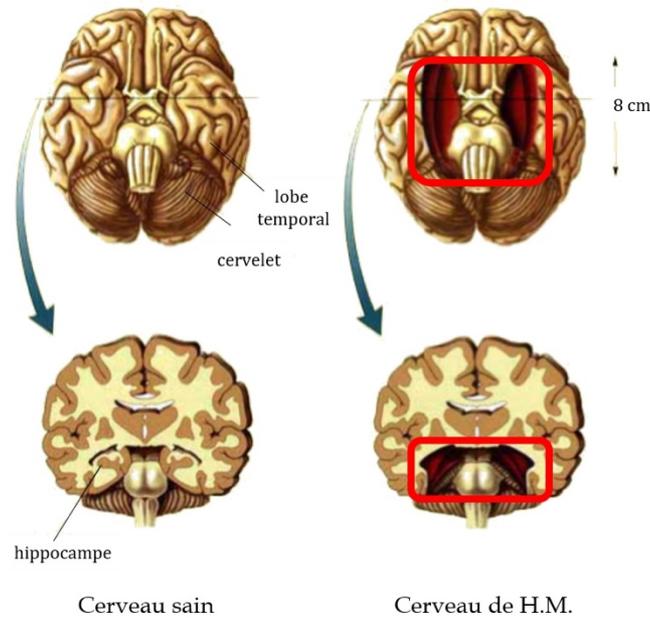


Figure 1 : Représentation d'un cerveau sain et du cerveau du patient H.M. après l'ablation d'une partie du lobe temporal. L'hippocampe se situe dans le lobe temporal. La zone retirée est encadrée en rouge. Adaptée du site [Le Cerveau à tous les niveaux](#)

L'étude approfondie des performances du patient H.M. permet de montrer qu'il était capable de capter l'information correctement mais que cette information ne restait pas disponible plus de 30-40 secondes. En 1972, Milner suggéra de distinguer un processus mnésique primaire se délitant rapidement et un processus secondaire prenant le relai, altéré chez H.M., permettant le stockage à long terme de l'information. Milner montra cependant en 1962 qu'H.M. pouvait toujours réaliser un apprentissage procédural efficace d'une tâche de dessin au travers d'un miroir. Ceci concourut à la thèse qu'il existe **plusieurs systèmes de mémoire** dans le cerveau.

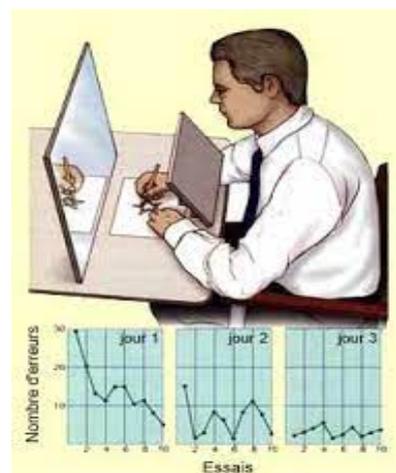


Figure 2 : Tâche d'apprentissage d'une réalisation d'un dessin au travers d'un miroir : courbes d'apprentissages chez un sujet sain. Performance d'apprentissage conservées chez H.M. Adaptée du site [Le Cerveau à tous les niveaux](#)

Différents types de mémoire

En définitive, il est possible de distinguer différents sous-types de mémoire, tels qu'ont pu les définir les psychologues, les premiers à les avoir étudiées (2).

Tout d'abord, on oppose classiquement les mémoires **déclaratives** et **non-déclaratives**. La mémoire déclarative est la capacité à se remémorer des faits et des événements passés. Au-delà de cette mémoire déclarative, qui correspond généralement à ce que nous nommons « mémoire » dans notre quotidien, entrent en jeu des mémoires non déclaratives, relevant de processus mnésiques implicites ou inconscients.

Ensuite, certaines formes de mémoire sont plus durables que d'autres, faisant la distinction entre **mémoire à court terme** et **mémoire à long terme**. L'idée générale est que les mémoires à court terme sont labiles, durant de quelques secondes à quelques heures, susceptibles d'être effacées, spontanément pour des faits peu marquants, mais aussi de manière accidentelle lors d'un traumatisme crânien ou lors d'un électrochoc comme dans le traitement de certaines pathologies psychiatriques. Ce stockage à court terme peut alors être transformé graduellement en une forme plus permanente de mémoire, via le processus de consolidation mnésique. On considère qu'en réalité l'encodage de la mémoire à long-terme peut se faire soit à partir de la consolidation de la mémoire à court terme, soit directement à partir de l'expérience initiale.

Il faut également mentionner la **mémoire de travail**, une forme de mémoire très fugace, permettant le maintien d'informations temporairement, limitée en capacité (empan d'information, habituellement 7 +2 items) et nécessitant des répétitions.

En tête de file des mémoires non déclaratives, on compte les **mémoires procédurales** telles que l'apprentissage du dessin au travers du miroir, préservée chez le patient H. M., qui vont impliquer en particulier les ganglions de la base.

Parmi les mémoires non déclaratives, on retrouve également l'**amorçage**, la **sensibilisation**, l'**habituaton**, la **mémoire émotionnelle** comme le conditionnement aversif, qui repose sur l'Amygdale.

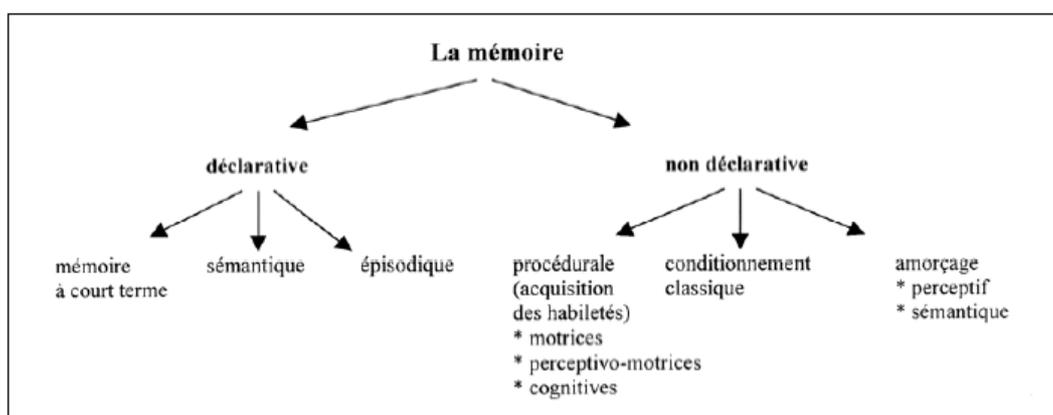


Figure 3 : schématisation classique des différents types de mémoire

Quant aux mémoires déclaratives, les études comportementales ont montré qu'elles dépendent en grande partie du **lobe temporal médian**. Les structures clés du lobe temporal médian pour la mémoire déclarative apparaissent, dans les années 1990, être l'**hippocampe**, dont le gyrus denté, la corne d'Ammon (CA) et le subiculum, ainsi que le **cortex entorhinal** et ses régions adjacentes que sont les **cortex périrhinal** et **parahippocampique**.

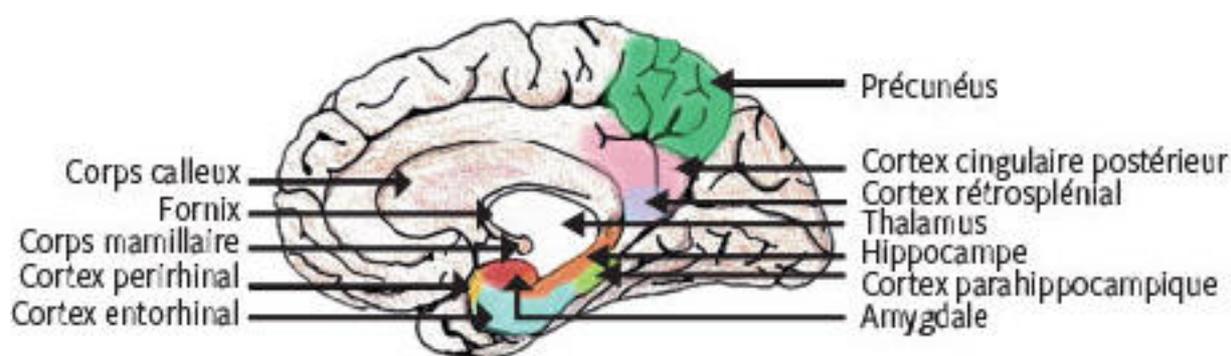


Figure 4 : Structures du Lobe Temporal Médian : l'hippocampe, les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique sont impliquées dans la mémoire déclarative (D'après (3))

Des lésions de chacune de ces structures peut aboutir à une amnésie antérograde, telle qu'on la décrit chez le patient H.M., soit une incapacité à former de nouveaux souvenirs conscients. L'amygdale en revanche n'est pas un composant du système de la mémoire déclarative, bien que pouvant exercer une action modulatrice.

D'autres structures participent à la mémoire déclarative, et forment avec le lobe temporal médian le **circuit de Papez** : il s'agit de l'hypothalamus avec les corps mamillaires, le noyau antérieur du thalamus et le cortex cingulaire postérieur.

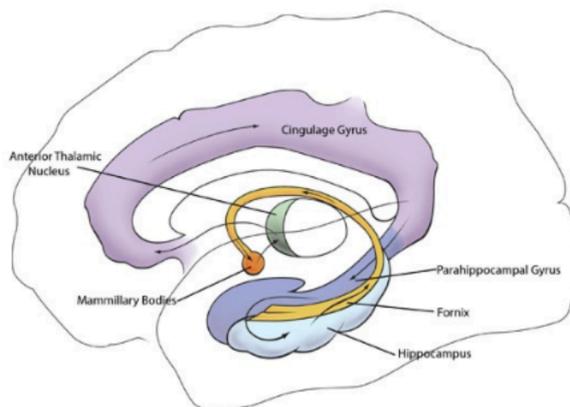


Figure 5 : Circuit de Papez : Corps mamillaires, noyau antérieur du thalamus, cortex cingulaire postérieur et lobe temporal médian (source : Ann Hempel)

De façon importante, le lobe temporal médian est impliqué dans la mémoire déclarative durant une fenêtre de temps limitée après apprentissage (4). Il est actuellement proposé que les structures du lobe temporal médian dirigent un processus de réorganisation des représentations corticales, permettant de renforcer de manière graduelle les liens entre les différentes régions corticales qui encodent les différents items constitutifs d'un souvenir. Ceci explique qu'après un temps suffisamment long, **les structures hippocampiques ne soient plus nécessaires à la rétention ou au rappel des mémoires déclaratives.**

Mémoire et vieillissement physiologique

Le **déclin mnésique** est la plainte la plus commune au sein du déclin cognitif pris dans son ensemble (5).

Plusieurs mécanismes sont à l'œuvre, comme le montrent les expériences sur le déclin de la mémoire spatiale chez l'animal ou l'homme, où l'on observe que le rappel (i.e. récupération des détails spécifiques d'un souvenir) est altéré quand la familiarité (i.e. ressentir le fait d'avoir déjà vécu la scène sans se remémorer de détail spécifique) est épargnée et que la susceptibilité à l'interférence est plus forte (6).

De manière générale, les déficits mnésiques liés au vieillissement peuvent être conceptualisés comme une « **rigidité mnésique** », où il faut un plus haut **niveau de divergence** entre les expériences pour atteindre une discrimination efficace, et par là même ouvrir la voie à la genèse d'un nouveau souvenir. La relation entre niveau de divergence et performance mnésique est linéaire chez les adultes jeunes et devient exponentielle chez les personnes âgées.

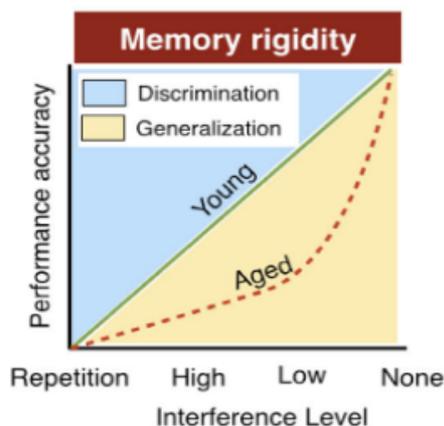


Figure 6 : Rigidité mnésique avec le vieillissement : chez les personnes âgées, il y a naturellement une tendance à la généralisation, avec l'exigence d'un fort niveau de divergence (ou interférence) pour mettre en œuvre une discrimination efficace (d'après (6))

Il est désormais admis que les altérations du lobe temporal médian sont centrales dans le processus de déclin mnésique épisodique (1,4).

Dans l'hippocampe, plusieurs mécanismes neurobiologiques ont été décrits pour rendre compte du déclin des performances : **réduction de l'input de la voie perforante** (cortex entorhinal vers gyrus denté et CA3), **diminution des capacités de pattern séparation** dans les sous-champ hippocampiques CA3/gyrus denté (voir plus loin), **modification de la balance excitation/inhibition** (avec une hyperactivité dans CA3), notamment via une baisse des inputs modulateurs (Acétylcholine, Dopamine, Noradrénaline), une **diminution de la neurogenèse hippocampique**, une **diminution de la sécrétion de BDNF** (favorisant lui-même la neurogenèse, mais aussi d'autres processus tels que la plasticité synaptique), des **changements dans les transcriptomes, l'épigénétique** et bien sûr une **altération de la plasticité synaptique** elle-même (6).

Fonctions mnésiques assurées par l'hippocampe et implication dans le déclin cognitif

Depuis les années 1970-1980, une partie de la recherche en sciences cognitives s'est portée sur la **modélisation des processus en jeu dans la mémoire**, et donc **dans l'hippocampe** (7)(8).

Pattern Separation et Pattern Completion

Les souvenirs peuvent être conceptualisés comme un ensemble d'items, liés entre eux, qui sont encodés ensemble, et potentiellement rappelés ensembles.

L'un des challenges auquel est confronté l'hippocampe est **l'interférence entre souvenirs**, induite par la **redondance des items** constituant des souvenirs différents. Au quotidien, les évènements peuvent partager des caractéristiques très similaires, comme par exemple lorsque l'on gare tous les jours sa voiture dans le même parking. Malgré la redondance de certains items (la voiture – le parking), nous sommes capables de nous souvenir différenciellement d'évènements similaires : le lieu où est garée la voiture aujourd'hui versus le lieu où elle était la veille. C'est donc une propriété indispensable que de pouvoir différencier des expériences similaires.

La fonction théorique *Pattern Separation* est un moyen de **réduire cette interférence**, en générant des représentations non-redondantes (8) (9). Et ce serait l'hippocampe qui est capable d'"**orthogonaliser**" un ensemble d'items, de manière à coder des informations similaires dans des souvenirs distincts, devant être remobilisés indépendamment.

La contrepartie théorique du *Pattern Separation* est la fonction de *Pattern Completion*. Elle permet de **remobiliser un souvenir complet, à partir de la présentation d'items isolés**, comme nous en faisons l'expérience au quotidien (« tu te souviens de la soirée où on avait croisé le sosie de John Lennon ? »). Dit autrement, c'est le processus par lequel des représentations partielles ou dégradées sont complétées jusqu'à appeler un souvenir stocké.

De nombreuses études expérimentales, chez l'homme et l'animal, avec différentes approches méthodologiques, ont apporté des preuves convergentes de l'implication de l'hippocampe dans le *Pattern Separation*. Dans ces expériences, les sujets ont été exposés à des stimuli qui variaient en degré de similitude, et l'on enregistrait les réponses neuronales dans les différents sous-champs hippocampiques. Trois études en 2004 ont permis de définir un cadre d'évaluation du *Pattern Separation* et du *Pattern Completion* (10)(11)(12), avec une mesure de la fonction de transfert entrée/sortie, permettant de décrire un biais computationnel pour chacun des sous-champs hippocampiques. Globalement, il semble que CA3 soit capable de procéder soit au *Pattern Separation* soit au *Pattern Completion*, en fonction de l'amplitude de variation au niveau du stimulus d'entrée (13). Le **gyrus denté** a plus tendance que CA3 à présenter des patrons décorrélés, y compris avec des distortions minimales au niveau des entrées, ce qui signifie que sa **fonction de transfert** entrée/sortie est **représentative d'un *Pattern Separation*** (14). Des expériences ont également confirmé que la transformation du signal pour le *Pattern Separation* se faisait bien au niveau du gyrus denté, et non dans les zones cérébrales en amont, en observant que la décorrélation du signal neuronal est présente et rapide, après distorsion des paramètres de test, dans le gyrus denté mais pas au niveau du cortex entorhinal (15).

Des études de modélisation ont montré que **l'organisation anatomique de l'hippocampe est adaptée pour ce traitement de l'information par *Pattern Separation***, via l'input de la voie perforante, depuis le cortex entorhinal, vers l'hippocampe, dont en particulier le **gyrus denté et CA3** (13).

Des traces de signaux compatibles avec le *Pattern Separation* ont été retrouvés dans l'hippocampe chez l'homme lors de plusieurs études en IRM fonctionnelle à haute résolution, qui avaient comparé l'activité lors de la présentation des items similaires à l'activité affichée lors de la présentation d'items anciens ou nouveaux. La première étude a pu montrer que l'activité à la présentation des leurres était plus similaire à celle des items nouveaux que celle des anciens, et cela seulement pour CA3 et le gyrus denté (16). Par la suite, d'autres travaux ont exploré la fonction de transfert entrée/sortie via une variation continue de la similitude entre les items et ont observé une réponse plus discontinue dans le gyrus denté et CA3 en comparaison à CA1. En **IRMf très haute résolution** à 7 Tesla, il a été mis en évidence que le **gyrus denté**, mais pas les autres sous-champs ni les cortex temporo-médians, peut présenter des **patrons d'activité distincts pour des items similaires**, renforçant encore l'hypothèse de l'implication sélective du gyrus denté dans le processus de *Pattern Separation* (17). Enfin, l'exemple d'un patient B. L. ayant présenté des lésions ischémiques bilatérales sélectives du gyrus denté est frappant, ce patient présentant des performances altérées au test de discrimination mnésique (18).

Étude clinique du *Pattern Separation* et du *Pattern Completion*

L'étude du *Pattern Separation* et son implication dans la mémoire a fait l'objet d'une investigation croissante dans les dernières décennies. Des **tests cognitifs** ont été développés afin d'approcher au mieux cette fonction computationnelle. La performance dans ces modèles est caractérisée selon un **index de discrimination**, quantifiant la capacité du sujet à outrepasser l'interférence entre des expériences similaires. De nombreuses études ont utilisé une tâche de discrimination mnésique d'objets, dans laquelle on présente aux patients des objets de la vie courante pendant la **phase d'encodage**, puis on leur fait passer un **test de reconnaissance**, où leur sont présentées des images identiques (**cibles ou *target***), **nouvelles (*foils*)** ou similaires mais non identiques (**leurres ou *lures***). Les résultats à cette tâche montrent une relation linéaire, avec une performance qui décroît lorsque le taux de divergence augmente (19).



Figure 7 : Déroulement d'un test de discrimination mnésique : 1) phase d'encodage avec présentation d'une série d'objets de la vie courante. 2) Phase de rappel où il est demandé au patient d'identifier parmi la seconde série d'objets lesquels sont identiques (ou old), nouveaux (ou foils) ou similaires (ou lures).

Des résultats similaires ont été observés pour d'autres domaines de la mémoire épisodique. Par exemple, pour des tâches spatiales, on fait varier l'emplacement des objets lors du rappel. Plusieurs études ont montré que la performance de discrimination augmentait lorsque la distance par rapport à l'emplacement originel augmentait. Pour des tâches temporelles, c'est le délai entre plusieurs événements qui varie, et l'on fait ensuite émettre un jugement sur la temporalité de présentation lors du rappel. De même, plus le délai est important, meilleure la performance est. Ainsi, dans les tâches de discrimination mnésique, on fait augmenter le niveau d'interférence, ce qui sollicite une plus forte capacité de *Pattern Separation* (19).

Plusieurs travaux de l'équipe de Stark ont contribué au développement d'un test informatisé de discrimination mnésique (20)(21)(22). Ce test, le *Mnemonic Similarity Task*, est gratuit et disponible en téléchargement sur <http://faculty.sites.uci.edu/starklab/mnemonicsimilarity-task-mst>. Sa passation est **simple et rapide**, avec des consignes courtes standardisées à lire au patient. Aucune expertise n'est nécessaire pour le faire passer au patient, le rendant praticable chez un médecin généraliste ou un infirmier. Ces caractéristiques en font un outil potentiellement utilisable à titre de dépistage.

Le **déclin de la mémoire épisodique**, tant dans le cadre du vieillissement physiologique que dans les conditions pathologiques, découle d'un *switch* de la dynamique des réseaux hippocampiques, impliquant une **réduction de Pattern Separation** et en contrepartie **plus de Pattern Completion** (23).

Cela serait sous-tendu par une **hyperactivité de CA3** au niveau des fibres récurrentes collatérales découlant de modifications dans la voie perforante (24)(25) ainsi qu'une **rigidité de représentation** (23)(26)(27)(28). Dans ces conditions, des indices similaires mais non identiques n'arrivent plus à déclencher un signal de « nouveauté », échouant à induire l'orthogonalisation ou le *remapping*, c'est à dire biaisant le système vers le *Pattern Completion* au dépens de la capacité à apprendre de nouvelles informations (6) (23).

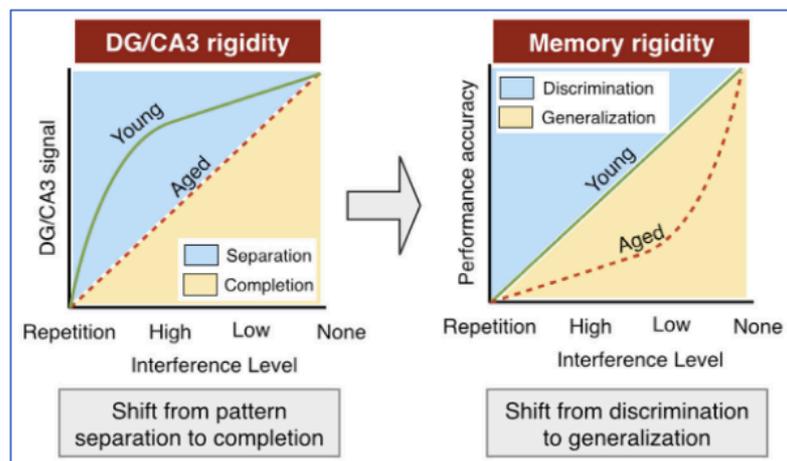


Figure 8 : Représentation schématique des modifications des fonctions hippocampiques et leurs conséquences au niveau cognitif (extrait de (6)) : les altérations neurobiologiques (à gauche) et cognitives (à droite) sont représentées en fonction du niveau d'interférence, quantifié selon un continuum allant d'une répétition exacte (à gauche) à une expérience complètement nouvelle (à droite). Selon ce paradigme, les changements survenant dans les régions du gyrus denté et de CA3 peuvent être considérés comme une rigidité de représentation. Les propriétés d'encodage obéissent alors davantage au Pattern Separation chez les jeunes, alors que ce dernier tend à diminuer chez les sujets âgés (biaisés vers le Pattern Completion). La conséquence cognitive est alors une altération de la performance en discrimination lors des tâches conçues pour tester le Pattern Separation. Dit autrement, les sujets âgés expriment une tendance à sur-généraliser, aux dépens de la discrimination.

Ce processus est donc bien à l'œuvre **au cours du vieillissement physiologique**, avec des difficultés croissantes en discrimination, qu'il s'agisse d'objets (22,26,29), de représentation spatiale (30)(31)(32), temporelle (33) ou émotionnelle (34)(35), mais il est encore **plus prégnant et sévère dans la maladie d'Alzheimer débutante** (Trouble NeuroCognitif léger amnésique ou *MCI amnésique*) ou avancée (MA au stade de trouble neurocognitive majeur) (36).

Il est important de remarquer que les personnes âgées saines, et même certains patients amnésiques peuvent toujours reconnaître des stimuli répétés (37), mais qu'ils ont des difficultés

à distinguer des items très similaires (32), ce qui souligne la différence entre la mémoire de reconnaissance standard et la discrimination mnésique.

Maladie d'Alzheimer : une pathologie neurodégénérative de la mémoire

Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative, se traduisant par une atrophie cérébrale de topographie corticale et sous-corticale, se développant au fil des ans, reflet d'une perte anormalement croissante de neurones et de synapses. La description princeps fut faite par Alois Alzheimer en 1907.

A l'heure actuelle, environ 900 000 patients souffrent de la maladie d'Alzheimer en France et au moins 40 millions dans le monde. L'OMS estime que ce chiffre va tripler dans les 20 prochaines années (38). La survenue de la MA est rare avant 65 ans (0,5%), mais augmente progressivement au fil des âges, avec une incidence cumulée à 5% à 70 ans pour dépasser 15% à 80 ans. Le sex-ratio est plus féminin avec 1 femme sur 4 atteinte après 85 ans contre 1 homme sur 5.

Il existe des **formes génétiques** de la MA, avec une apparition des symptômes précoce, souvent dans la quarantaine, et affectant des familles entières. Les gènes concernés sont ceux codant la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) ainsi que les présénilines 1 et 2 (PSEN 1, PSEN2). Néanmoins, ces formes ne rendent compte que de moins d'une MA pour mille.

L'écrasante majorité des MA sont des **formes dites sporadiques**, survenant en général après 65 ans (39). Une certaine hérédité préside tout de même à ces formes, avec la transmission de 60 à 80% de risque de développer cette forme tardive « sporadique », le reste résidant dans des facteurs environnementaux (39)(40). Il existe donc des gènes de prédisposition, certains étant encore non identifiés, comptant chacun pour une petite fraction du risque individuel, mais pouvant se combiner. Le facteur de risque génétique le mieux caractérisé est le génotype **apolipoprotéine E4 (ApoE4)**, avec une majoration de l'odds ratio pour développer la MA entre 2 et 10, selon la combinaison d'allèles (41).

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque non génétiques ont été identifiés, notamment les **facteurs de risque métaboliques** (diabète, hypertension, obésité et taux de HDL bas), **hypoacousie**, **traumatismes crâniens**, **éthylisme chronique** dans les âges intermédiaires (42). Chez les personnes âgées, le tabagisme, la dépression, le manque d'activité physique, l'isolement social, le diabète et la pollution sont des facteurs de risque de démence, bien qu'une

causalité inverse ne soit pas exclue. Au premier rang des facteurs de risque, nous retiendrons le diabète et l'hypertension, qui pourraient impacter l'expression clinique de la MA par leurs atteintes micro et macrovasculaires (athérosclérose et artériolosclérose) plutôt que par un effet direct sur les voies A β ou tau (43), bien que cela soit encore discuté.

Physiopathologie

L'examen anatomopathologique post-mortem des cerveaux de MA retrouve 2 types d'anomalies : les **plaques séniles ou amyloïdes** et les **agrégats neurofibrillaires**.

Les agrégats neurofibrillaires sont formés de protéines tau hyperphosphorylées au sein des neurones, tandis que les plaques séniles sont pour majeure partie formées de dérivés bêta-amyloïdes agrégés dans l'espace extra-cellulaire.

La vision actuelle du processus physiopathologique, bien que controversée, consiste à poser en *primum movens* la mise en jeu de la voie A β , ou **cascade amyloïde**, qui surviendrait des années avant l'expression de la maladie, induisant secondairement l'expansion de l'atteinte tau, qui est alors associée à l'apparition de nécroptose des neurones.

Il est frappant de remarquer la **corrélation** entre la **progression des symptômes cliniques** et la **progression des zones atteintes par la tauopathie** (44).

Les agrégats tau se déposent d'abord, dans la MA, au sein de l'hippocampe et du cortex entorhinal, puis dans les régions qui lui sont connectées, les cortex temporaux, pariétaux et frontaux (45), ainsi que le montrent les études neuroanatomiques traditionnelles ou en IRM fonctionnelle.

Présentations cliniques

Il existe différents grades de sévérité d'atteinte cognitive au cours de l'évolution de la MA, allant d'une absence de trouble cognitif à la **démence**, en passant par la **plainte cognitive subjective** et le **trouble cognitif léger** (*Mild Cognitive Impairment*).

Le **DSM V** est la dernière définition des démences en date, permettant de différencier les atteintes neurocognitives sévères (majeures) (anciennement démence) des atteintes légères (mineures) (*mild cognitive impairment-MCI*) :

ATTEINTE NEURO- COGNITIVE	CRITÈRES DIAGNOSTICS :
---------------------------------	------------------------

<p>MAJEURE (sévère)</p>	<p>a. Évidence d'un déclin cognitif significatif, en comparaison avec le niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaines cognitifs, déclin observé par :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La personne elle-même, un proche ou un intervenant qui rapporte un déclin cognitif significatif 2. Une performance cognitive nettement déficitaire documentée par des tests neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, à l'aide d'outils cliniques quantitatifs reconnus. <p>b. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'accomplissement autonome des activités quotidiennes (besoin d'aide pour les activités requérant les fonctions exécutives)</p> <p>c. Les déficits cognitifs ne sont pas observés dans le contexte d'un délirium</p> <p>d. Les déficits observés ne sont pas mieux expliqués par une autre atteinte du SNC ou à la santé mentale.</p> <p>e.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Le diagnostic doit inclure la précision de l'étiologie (Alzheimer, vasculaire, corps de Lewy, etc.), la présence ou non de comportements perturbateurs et le niveau d'atteinte de l'autonomie (légère, modérée ou sévère).</i>
<p>ATTEINTE NEURO-COGNITIVE MINEURE (légère)</p>	<p>CRITÈRES DIAGNOSTICS :</p> <p>a. Évidence d'un déclin cognitif modeste, en comparaison avec le niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaines cognitifs observés par</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La personne elle-même, un proche ou un intervenant qui rapporte un déclin léger dans certaines fonctions cognitives; 2. Une performance cognitive légèrement déficitaire documentée par des tests neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, à l'aide d'outils cliniques quantitatifs reconnus. <p>b. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec l'accomplissement autonome des activités quotidiennes (les fonctions cognitives même plus complexes sont préservées, mais les activités nécessitent un plus grand effort);</p> <p>c. Les déficits cognitifs ne sont pas observés dans le contexte d'un délirium;</p> <p>d. Les déficits observés ne sont pas mieux expliqués par une autre atteinte du SNC ou à la santé mentale.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Le diagnostic doit inclure la précision de l'étiologie (Alzheimer, vasculaire, corps de Lewy, etc.) et la présence ou non de comportements perturbateurs.</i>

Les principaux domaines cognitifs affectés sont la **mémoire**, le **langage**, les **fonctions visuospatiales** et les **fonctions exécutives**. Chacun de ces domaines peut être atteint, à différent degré de sévérité. Il faut également prendre en compte que le phénotype des patients est également **influencé par les co-pathologies** non-Alzheimer.

Le patient Alzheimer type pourrait être représenté par un Trouble cognitif léger de type amnésique, évoluant avec atteinte progressive des fonctions langagières, exécutives ou de mémoire de travail, allant jusqu'à interférer avec le fonctionnement quotidien (démence multidomaine).

Les **présentations amnésiques** sont les **plus fréquentes pour les âges de début tardif** (>70 ans) tandis que les présentations non amnésiques se voient plus fréquemment chez les patients jeunes. Comme nous l'avons dit plus haut, l'apparition des premiers symptômes puis la progression des déficits cognitifs dans les MA typiques suivent l'expansion de la tauopathie depuis le lobe temporal médian jusqu'aux cortex temporal latéral, pariétal et frontal. Les symptômes neuropsychiatriques surviennent souvent de manière concomitante avec les déficits

cognitifs, et l'on note en particulier pour les Troubles Neurocognitifs légers dépression, anxiété et mise en retrait social tandis que les illusions, hallucinations, instabilité émotionnelle ou comportements agressifs s'observent dans les stades plus avancés (46).

La MA peut aussi débiter par des manifestations non amnésiques (47)(48). Une des formes non-amnésique commune est le **variant visuel** ou **Atrophie Corticale Postérieure (ACP)**, aboutissant à des difficultés visuospatiales, notamment pour la lecture, la reconnaissance des visages ou pour le traitement de scènes visuelles complexes (49).

Le **variant logopénique d'Aphasie Primaire Progressive** est une autre forme de présentation non amnésique de la MA, se présentant typiquement par une aphasie non fluente caractérisée en premier lieu par un manque du mot, des difficultés en dénomination et répétition (50).

Est également décrite depuis quelques années une **présentation dysexécutive** de la MA, survenant chez des patients plus jeunes, impliquant des difficultés dans les tâches exécutives, la réalisation de tâches multiples, la prise de décision, ainsi que des modifications comportementales, tandis que la mémoire est initialement préservée (51)

On observe aussi un **variant corticobasal** de la MA (52) avec symptomatologie motrice et sensorielle, avec comme manifestations centrales la rigidité extrapyramidale, la bradykinésie, la dystonie, les myoclonies, l'apraxie, le déficit sensoriel cortical et le syndrome du membre étranger. Ce variant pourrait rendre compte de 15 à 50% des syndromes cortico-basaux.

Tant les présentations amnésiques que non-amnésiques présentent des **dépôts A β disséminés** dans le cerveau, mais elles ont en revanche une **distribution de la tauopathie en rapport avec le syndrome** présenté (52)(53).

Enfin, mettons l'accent sur le continuum qui existe entre maladie biologique présymptomatique, *Mild Cognitive Impairment* amnésique en tant qu'entité à part entière (54) et trouble neurocognitif majeur, et cela pour les différents variants phénotypiques. Ainsi, on peut par exemple distinguer un MCI amnésique d'un MCI logopénique, qui évolueront respectivement vers un trouble neurocognitif majeur amnésique et un trouble neurocognitif majeur logopénique.

Démarche diagnostique chez les patients ayant une plainte cognitive

Dans un contexte où un patient, sa famille ou un professionnel de santé pose la question d'un déclin cognitif, poser le diagnostic est crucial, dans la perspective d'une prise en charge globale optimale. Même si la reconnaissance de l'état « démentiel » s'est nettement améliorée tant dans

les structures de premier recours que chez les spécialistes, la détection des symptômes cognitifs précoces reste un challenge.

La démarche diagnostique débute par **l'identification d'une altération cognitive réelle** et sa gradation. L'évaluation du fonctionnement dans la vie quotidienne par l'interrogatoire de l'entourage et la réalisation d'une batterie de tests cognitifs sont les pierres angulaires du diagnostic.

L'évaluation neuropsychologique permet d'authentifier une atteinte cognitive et d'en évaluer la sévérité, en particulier dans le cadre de troubles neurocognitifs légers et permet d'identifier quelles fonctions cognitives sont atteintes, tout ceci pouvant aider à établir un pronostic et à envisager une étiologie. L'évaluation du fonctionnement dans le quotidien permet de classer un trouble neurocognitif avéré en « léger » ou « majeur » selon le DSM-V.

Le diagnostic putatif peut ensuite être confirmé grâce à des **biomarqueurs**. Il est à ce titre important de noter que la MA n'est pas la seule étiologie de MCI. Toute pathologie neurodégénérative ou cérébrovasculaire peut conduire initialement à un trouble neurocognitif léger, de même que la dépression, des consommations de médicaments, un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, une hypothyroïdie, une carence en vitamine B12 ou des lésions cérébrales. Pour résumer rapidement, il existe des biomarqueurs spécifiques de la voie amyloïde (A β 42 dans le LCR, TEP-amyloïde), des biomarqueurs spécifiques de la tauopathie (tau dans le LCR, TEP-tau) et des marqueurs non spécifiques, rendant compte de la neurodégénérescence (tau total dans le LCR, neurofilaments, IRM cérébrale et TEP-FDG). Des critères diagnostiques révisés en 2021 permettent de classer avec plus de certitude les patients dans le spectre d'une maladie d'Alzheimer, selon leur phénotype clinique et de biomarqueurs (55).

Le dépistage, par ce processus, chez les patients sans plainte cognitive (mais qui seraient authentiquement altérés à un bilan cognitif) n'est pas recommandé et la question reste controversée (56). Si des traitements spécifiques de la MA devenaient disponibles, la question du dépistage serait complètement reconsidérée, d'autant plus si l'efficacité du traitement était plus marquée à la phase débutante, comme on l'imagine.

La question corolaire du dépistage chez des patients pré-symptomatiques, mise sur le devant de la scène depuis les progrès sur les biomarqueurs sanguins (car jusqu'alors, pratiquer une ponction lombaire de dépistage en population générale était légitimement inenvisageable) est *a fortiori* sujette à controverse.

Questions et objectifs de l'étude

La problématique générale portait sur l'utilisation du *Mnemonic Similarity Task* chez les patients venant en consultation mémoire.

Nous avons souhaité l'évaluer, avec plusieurs objectifs.

Tout d'abord, nous voulions nous assurer que le test soit réalisable en pratique courante, avec un temps imparti restreint, avec un seul essai.

Ensuite, nous avons posé la question de l'existence de corrélations entre les résultats du MST en terme de *Pattern Separation* et de *Pattern Completion* avec les résultats des tests usuels utilisés dans les bilans neuropsychologiques.

Troisièmement, la question en découlant était l'existence de différences significatives pour le *Pattern Separation* et le *Pattern Completion* entre les différents groupes de diagnostic final (Plainte cognitive isolée, MCI amnésique, MCI non amnésique et trouble neurocognitif majeur.

Enfin, dans le cas de différences significatives entre les groupes, nous souhaitions évaluer les performances diagnostiques (Sensibilité et spécificité) du *Pattern Separation* et du *Pattern Completion*, car bien que le test de discrimination mnésique ait déjà été étudié en profondeur, nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature sur ses potentielles performances diagnostiques.

Article proposé à la soumission

Pattern separation performance in a memory clinic: a pilot study

Ghislain Belliart-Guérin¹ and Vincent Planche^{1,2}

1. CHU de Bordeaux, Pôle de Neurosciences Cliniques, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Bordeaux, France
2. Univ. Bordeaux, CNRS UMR 5293, Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux, France

Corresponding author: Dr Vincent Planche, MD., PhD., Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR CNRS 5293, Centre Broca Nouvelle-Aquitaine, 146 rue Léo Saignat – 33076 *Bordeaux* cedex, France

Word count (paper): 2152

Tables/Figures: 2 tables, 1 figure

References: 28

Keywords: episodic memory, hippocampus, pattern separation, mild cognitive impairment, subjective cognitive complaint, memory clinic.

Abstract

Background : Pattern separation is the process of establishing independent and non-overlapping new memories. Over the past two decades, its assessment in various populations has contributed to a better conceptual understanding of hippocampal function and age-related memory decline. However, the clinical relevance of pattern separation performance in the settings of memory clinics is currently unknown.

Methods : In this study, we retrospectively included 90 patients with MMSE > 18 and consulting for the first time in our memory clinic. All patients were tested with the mnemonic similarity task (also known as Behavioral Pattern Separation Task, a freely available computerized test). Measures of global cognitive function, executive functions, verbal and visual episodic memory were also available, together with the stages diagnosis after initial clinical assessment (subjective cognitive complaint (SCC), mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia).

Results : Pattern separation performance was correlated with global cognitive function, executive functions and visual and verbal episodic memory scores, independently of age. Pattern separation performance helped to discriminate between patients with SCC and MCI (amnesic or non-amnesic) with moderate to good accuracy ($0.76 < \text{AUC} < 0.86$).

Conclusion : Pattern separation performance, as assessed with the mnemonic similarity task, involves many cognitive domains and can discriminate between patients with SCC and MCI at first visit in a memory clinic. Because this test is fast and easy to pass, it may be used in the future as a screening tool in primary care in the context of memory complaint. Still, dedicated prospective and longitudinal studies are now necessary.

Introduction

Early detection of Alzheimer's disease (AD) and related pathologies is crucial in the prospect of future therapeutic actions, such as disease-modifying therapies targeting specifically prodromal AD. However, early AD diagnosis remains challenging in primary care because memory complaints can be associated with many non-neurological conditions. One of the first essential steps for the diagnosis of early typical AD consists in carrying out a complete neuropsychological assessment to confirm an amnesic syndrome of the hippocampal type (1)(2). However, this specialist service is sometimes difficult to get for patients and evaluations are tedious. Thus, screening tools for memory complaints would be particularly useful to address only patients most at risk of developing typical AD in memory clinics, and to reassure other complainers.

A fundamental physiological role of the hippocampus is to allow the formation of new episodic memories as individual representations (3)(4). We can see each memory as the sum of co-occurring relevant contextual elements, some of them being shared between distinct memories. In this conceptual model, the hippocampus orthogonalizes the set of details to encode similar information as non-overlapping new memories, to avoid interference between long-term memory and new sensory inputs. This computational role of the hippocampus is named pattern separation (5) and is mainly associated with the function of the dentate gyrus, a hippocampal subfield processing information coming from the entorhinal cortex *via* the perforant pathway (6). The role of the dentate gyrus in pattern separation has been established during the past two decades thanks to behavioral, electrophysiological, gene knock-out and specific subfields lesions experiments in rodents, but also with functional MRI in humans (7)(8)(9)(10)(11). Pattern completion is the complementary computational process to pattern separation. It allows the recollection of a whole memory after exposition to only partial cues. Pattern completion is associated with the function of the CA3 subfield of the hippocampus (6).

Age-related memory decline is characterized by a shift in hippocampal network dynamics with lower pattern separation performance and more pattern completion (12), associated with CA3 hyperactivity (13)(14)(15)(16). Thus, in older people, new sensory inputs similar (but not identical) to previous ones will fail to induce new memories due to discrimination deficit and representational rigidity (12)(13)(15)(17). This age-related disability to discriminate among similar experiences is exacerbated in AD, even at the prodromal stage (amnesic mild cognitive impairment, MCI) (13)(18)(19)(20). Conceptually, evaluating pattern separation performance

could help identify the beginnings of an amnesic syndrome of the hippocampal type because the entorhinal cortex is among the earliest brain area affected by typical AD pathology (21)(22). Interestingly, pattern separation and pattern completion performance can be quickly assessed with freely available computerized tests, such as the Mnemonic Similarity Task (also known as Behavioral Pattern Separation Task) (10)(11)(18). This task is easy (very few supervision), rapid to take (~13 minutes), and the computer automatically provides results. Thus, the mnemonic similarity task looks suitable for screening purposes in primary care or at first visit to memory clinics. While this task has shown apparent performance differences between healthy older people and selected patients with amnesic MCI or AD dementia (13)(18)(19)(20), the interest of this task has never been evaluated in unselected patients consulting in memory clinics. Thus, the aims of our study were (1) to compare the mnemonic similarity task performance with the neuropsychological tests usually performed in memory clinics and (2) to assess the ability of the mnemonic similarity task to discriminate at first visit between patients with a final diagnosis of subjective cognitive complaint, amnesic MCI, non-amnesic MCI or mild AD dementia.

Material and methods

Participants, neuropsychological and clinical assessments.

We retrospectively included patients coming for a first neuropsychological and clinical assessment in the Memory Clinic of Bordeaux University Hospital (*Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, CMRR*), from 1st November 2021 to 31st April 2022. We included in our analyses all patients with a memory complaint, a complete available Mnemonic Similarity Test (see below) and a MMSE > 18/30. We excluded patients with decreased visual acuity. This study was carried out in accordance with Bordeaux University Hospital guidelines regarding retrospective study of anonymized data, and authorized by the *Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)*.

As a routine procedure at first visit to our Memory clinic, patients are assessed with Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for global cognitive function, Frontal Assessment Battery (FAB) for global executive function, Rey–Osterrieth Complex Figure (ROCF) for visual memory, Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT) for verbal episodic memory, Trail-Making test (TMT) A and B for attention, information processing speed and executive function.

For each patient, the final stage diagnosis was made by an expert neurologist in accordance with the DSM-V (23) and Petersen criteria for MCI (24). Patients with a normal neuropsychological assessment were classified as having subjective cognitive complaints (SCC).

Pattern separation and pattern completion performance: the Mnemonic Similarity Test

Pattern separation and pattern completion performance were assessed with the Mnemonic Similarity Test (MST, also known as Behavioral Pattern Separation Task, BPS-O for Mac OS X, version 0.96, <http://faculty.sites.uci.edu/starklab/mnemonicsimilarity-task-mst>) (11)(25). This computerized test consists of two phases. The first phase is an incidental encoding phase where participants are exposed to 128 pictures shown for 2 s with an interstimulus interval of 0.5 s. During this phase, participants must identify “indoor” and “outdoor” objects via a button press to maintain their attention. Immediately after this encoding phase, the second phase is an unexpected test phase where participants are exposed to 192 pictures with similar exposition time (2 s). One-third of pictures are exact repetitions of pictures shown in phase 1 (“targets”), one-third of pictures are completely new objects (“foils”) and one-third of pictures represent

similar but slightly different objects (“lures”). Participants are asked to identify “old”, “new” or “similar” pictures via a button press (Figure 1). Pattern separation score was calculated as the rate of “similar” responses given to the “lure” items minus the rate of “similar” responses given to the “foils” (to correct for response bias). Pattern completion score was the rate of “old” responses given to the “lure” items minus the rate of “old” responses given to the “foils”.



Figure 9 : Design of the Mnemonic Similarity Test (MST) and examples of pictures. First, participants encode a set of pictures. In the second phase (a surprise recognition memory test), participants should identify “old”, “new” or “similar” objects if they are, respectively, exactly same pictures, novel foils or lures related but not identical to previous pictures. Pattern separation is the rate of “similar” responses given to the lure, minus the rate of “similar” responses given to the foils. (Pictures are those from the MST, freely available at <http://faculty.sites.uci.edu/starklab>)

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the XLstat 24.2.1 and Prism 9 softwares. According to their distribution, quantitative data were described as median and range and qualitative data as percentages.

Relationship between pattern separation/completion performance and other neuropsychological scores were assessed using Spearman correlation coefficients. Considering the issue of multiple

comparisons (n=14), we used a Bonferroni-adjusted significance threshold of $p < 0.0035$). We also adjusted our results on age using linear regression models.

Pattern separation and pattern completion performance were compared between groups patients according to their final stage diagnosis using Kruskal-Wallis analyses followed by *post-hoc* Dunn's multiple comparisons test. Finally, receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to test the value of pattern separation and completion performance to discriminate between groups of patients. The optimal cut-offs in ROC analyses were defined as the point maximizing the sum of sensitivity and specificity.

Results

Demographical and clinical characteristics of patients

Ninety patients were included in our analyses. Among them, 33 were finally diagnosed with SCC, 21 with non-amnesic MCI (naMCI), 30 with amnesic MCI (aMCI) and 6 with mild dementia. Their characteristics are summarized in Table 1.

	<i>Whole sample (n=90)</i>	<i>SCC (n=33)</i>	<i>naMCI (n=21)</i>	<i>aMCI (n=30)</i>	<i>mild dementia (n=6)</i>
Gender (M/F, %)	43.4 / 56.6	42.4 / 57.6	33.3 / 66.7	53.3 / 46.7	33.3 / 66.7
Age, (years) median [range]	66.5 [42 ; 80]	60 [42;78]	71 [54;80]	67 [49;76]	70.5 [66 ; 74]
FCSRT (total recall) median [range]	45 [13 ; 48]	47 [27 ; 48]	45 [13 ; 48]	36 [16 ; 48]	41 [37 ; 44]
ROCF (recall) median [range]	15 [0 ; 30]	19.5 [3.5 ; 30]	17 [9.5 ; 25.5]	10.5 [0 ; 27]	4.25 [3 ; 5.5]
TMT-A sec/correct move median [range]	2.0 [0.7 ; 6.2]	1.6 [0.7 ; 2.5]	2.5 [1.3 ; 6.2]	2.0 [1.1 ; 5.5]	1.7 [0.9 ; 2.5]
TMT-B sec/correct move median [range]	4.2 [1.7 ; 14.4]	3.1 [1.7 ; 9.7]	5,5 [2,6 ; 14.4]	4.1 [2.6 ; 12.6]	6.1 [2.4 ; 9.9]
MoCA median [range]	24 [19 ; 29]	26 [22 ; 29]	24 [19 ; 27]	23 [19 ; 26]	20 [20 ; 20]
MMSE median [range]	26 [19 ; 30]	29 [24 ; 30]	26 [22 ; 29]	25 [20 ; 29]	21 [19 ; 26]
FAB median [range]	15 [8 ; 18]	18 [12 ; 18]	14 [9 ; 18]	15 [10 ; 17]	11 [8 ; 11]
Pattern Separation median [range]	5.5 [-18 ; 50]	18 [-11 ; 50]	0 [-9;43]	2 [-18 ; 42]	0 [-13 ; 15]
Pattern completion median [range]	43 [-29 ; 83]	54 [13 ; 83]	49 [3 ; 73]	36 [-29 ; 71]	15 [-1 ; 37]

Table 1 : Demographic and clinical data of the whole study sample and subgroups of patients according to their final syndromic diagnosis. aMCI: Amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI Non- Amnesic Mild Cognitive Impairment ;FAB: Frontal Assessment Battery; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; ROCF: Rey–Osterrieth Complex Figure; SCC: Subjective Cognitive Complaint; TMT: Trail Making Test.

Associations between usual neuropsychological scores and pattern separation/completion performance

Pattern separation performance was correlated with all neuropsychological tests except the MoCA. The strongest correlation was found with the MMSE. While pattern separation was negatively correlated with age in our sample ($r = -0.29$, $p = 0.0056$), all correlations remain significant after adjustment on age (Table 1).

Pattern completion performance was correlated with the recall of the Rey–Osterrieth complex figure, the MoCA, the MMSE and the FAB. The strongest correlation was found with the MoCA. Pattern completion was also negatively correlated with age ($r = -0.22$, $p = 0.034$) but all correlations remain significant after adjustment (Table 1).

	FCSRT (total recall)	ROCF (recall)	TMT-A	TMT-B	MoCA	MMSE	FAB
Pattern Separation	0,38# (0.30**)	0,26 (0.56*)	-0.43# (-0.27*)	-0,483# (-0.30*)	0,06 (0.009)	0,45# (0.34**)	0,435# (1.5*)
Pattern Completion	0.213 (0.41)	0.42# (1.09**)	-0.242 (-3.4)	-0.14 (-0.009)	0,623# (3.07**)	0,447# (3.5***)	0,497# (4.3***)

Table 2: Associations between neuropsychological tests and pattern separation/completion performance. Data represent the Spearman correlation coefficient (#: significant correlation after Bonferroni correction for multiple comparisons, $p < 0.0035$) and the β coefficient after adjustment on age in regression models (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$). FAB: Frontal Assessment Battery; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; ROCF: Rey–Osterrieth Complex Figure; TMT: Trail Making Test.

Association of pattern separation and pattern completion performance with the final stages diagnosis and discriminative abilities

Pattern separation performance was significantly lower in non-amnesic and amnesic MCI compared to patients with SCC (median score = 18 [95%CI= 8;24] in SCC patients vs. 0 [95%CI= -1;8] and 2 [95%CI= -1;6] in naMCI and aMCI respectively, $p < 0.01$ for both comparisons). There was also a trend toward a lower performance in mild dementia patients compared to SCC patients (median score = 18 [95%CI= 8;24] vs. 0 [95%CI= -13;15]; $p = 0.11$, $n = 6$) (Fig. 2A). Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses showed that pattern separation scores significantly discriminate SCC patients and naMCI or aMCI patients with good accuracy (AUC=0.78, $p = 0.0005$ and AUC=0.77, $p = 0.0002$ respectively, Fig. 2C and D). A pattern separation score = 12 was considered optimal with a sensitivity = 86% and a

specificity = 64% and a sensitivity = 87% and a specificity = 64 %respectively to discriminate SCC vs. naMCI and SCC vs. aMCI.

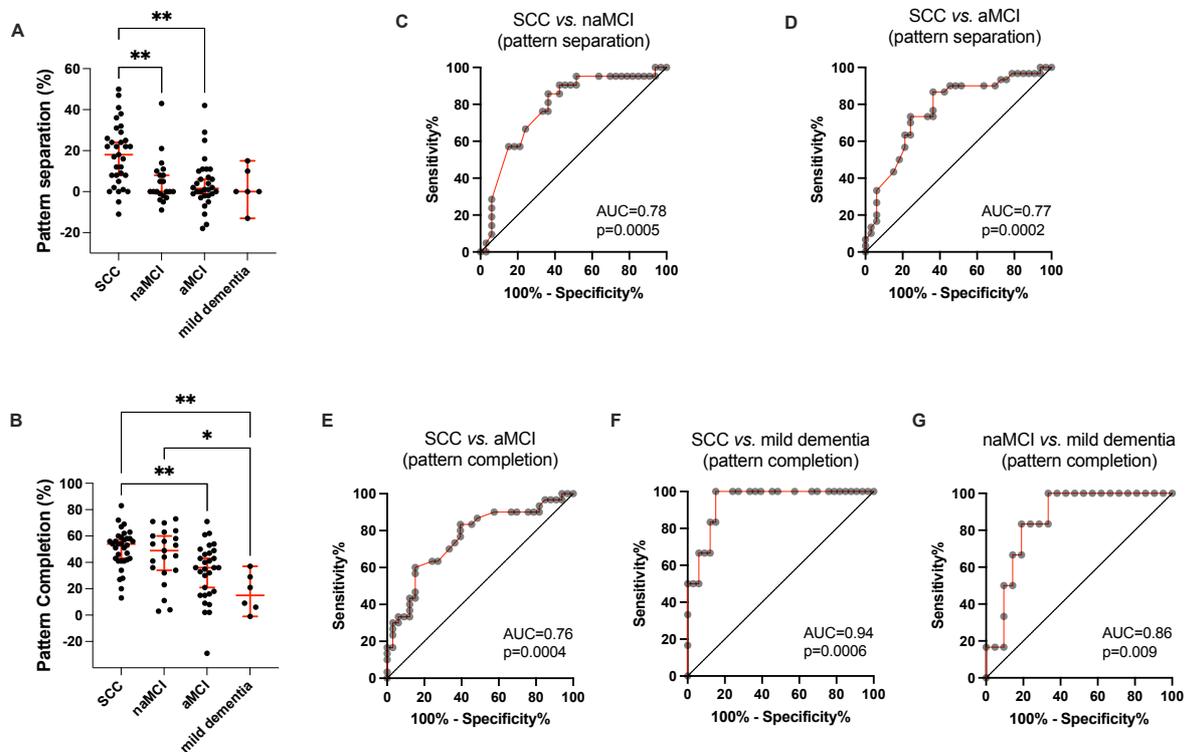


Figure 2. Association of pattern separation/completion performance with the final stages diagnosis and discriminative abilities A and B: Pattern separation and pattern completion scores in patients according to their final diagnosis after full neuropsychological and clinical assessment. Each dot represents a participant. Results are presented (in red) as median \pm 95% confidence interval. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Dunn's multiple comparisons test). C – G: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analyses showing the performance of pattern separation and pattern completion scores to discriminate between final diagnosis (ROC analysis was ran only when association was significant in A or B). aMCI: Amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI Non- Amnesic Mild Cognitive Impairment; AUC: Area Under the Curve; SCC: Subjective Cognitive Complaint

Pattern completion performance was significantly lower in amnesic MCI and mild dementia compared to patients with SCC (median score = 54 [95%CI= 43;57] in SCC patients vs. 38 [95%CI= 21;43] and 15 [95%CI= -1;37] respectively aMCI and mild dementia, $p < 0.01$ for both comparison). Pattern completion performance was also significantly lower in patients with mild dementia compared to patients with naMCI (median score = 49 in naMCI [95%CI= 34;60] vs. 15 [95%CI= -1;37], $p = 0.020$). Interestingly, we found no significant difference between SCC

and naMCI patients ($p=0.99$) (Fig. 2B). Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses showed that pattern completion scores significantly discriminate patients with SCC and patient with aMCI or mild dementia with good and very good accuracy ($AUC=0.76$, $p=0.0004$ and $AUC=0.94$, $p=0.0006$ respectively, Fig. 2E and F). It also discriminates patients with naMCI and patients with mild dementia ($AUC=0.86$, $p=0.009$). A pattern completion score = 40 was considered optimal with a sensitivity = 60% and a specificity = 85% to discriminate SCC vs aMCI, a sensitivity = 100% and a specificity = 85% to discriminate SCC and mild dementia, and a sensitivity = 100% and a specificity = 67% to discriminate naMCI and mild dementia.

Discussion

In this study, we evaluated the interest of the mnemonic similarity task for the first time in clinical "routine". We found that pattern separation and completion performances were both correlated with global cognitive function (MMSE), with executive functions (FAB) and with visual episodic memory (recall of the Rey–Osterrieth Complex Figure). Pattern separation performance was more specifically correlated with information processing speed and cognitive flexibility (TMT-A and B), which is consistent with previous findings showing that TMT-B scores may explain much of the variance in mnemonic discrimination performance during aging (26). It was also correlated with the total (free and cued) recall of FCSRT, a neuropsychological gold-standard to determine the amnesic syndrome of the hippocampal type (2) and to predict the evolution to Alzheimer's dementia (27). Pattern completion performance was strongly correlated with MoCA, in line with the idea that pattern completion is a more comprehensive measure of progression to dementia (5). Pattern separation and completion performance both discriminate between SCC and MCI (amnesic or non-amnesic) with moderate to good accuracy ($0.76 < \text{AUC} < 0.86$). Although the mnemonic similarity task was designed to assess the functions of the entorhinal cortex and the hippocampus, it did not discriminate between aMCI and naMCI, probably because of the weight of executive functions in this test.

Our results are consistent with previous works using this mnemonic similarity task. Indeed, pattern separation performance were correlated with age in our sample of patients (18). Although collected in the context of a memory clinic, mean pattern separation scores of participants with SCC (~20%) were equivalent to previous studies with a more selected experimental population of the same age (~22% between 40 and 59 and ~12% between 60 and 74). Also, patients with SCC had better discrimination performance than patients with MCI and mild dementia, where mean pattern separation scores decreased to ~0% (18)(20).

The mnemonic similarity task is an easy to use, fast and free test. We have shown here that it reflected the memory and executive impairments of patients consulting in memory clinics and that the pattern separation/completion scores had a good sensitivity to discriminate patients with SCC from patients with MCI requiring further clinical investigation. However, this task has been designed for research purposes and not for clinical applications and has many limitations. There is still work to do before considering it as a screening procedure in primary care. First, the variability of the measure is very important, including in healthy subjects of the same age, and results largely overlap those of patients with MCI or mild dementia. Thus, results will be challenging to interpret at the individual level. Second, to the best of our knowledge, there is

no normative value currently available and no study in the general population. Third, this pilot study needs to be confirmed in a larger sample with prospectively collected data. Ideally, future longitudinal studies will investigate whether pattern separation performance can predict conversion from MCI to dementia.

References :

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* nov 2010;9(11):1118-27.
2. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 6 nov 2007;69(19):1859-67.
3. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron.* mars 1998;20(3):445-68.
4. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:279-306.
5. Yassa MA, Stark CEL. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* oct 2011;34(10):515-25.
6. Rolls ET. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci.* 30 oct 2013;7:74.
7. Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser MB, Moser EI. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science.* 16 févr 2007;315(5814):961-6.
8. Neunuebel JP, Knierim JJ. CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron.* 22 janv 2014;81(2):416-27.
9. Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CEL. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science.* 21 mars 2008;319(5870):1640-2.
10. Lacy JW, Yassa MA, Stark SM, Muftuler LT, Stark CEL. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* janv 2011;18(1):15-8.
11. Kirwan CB, Stark CEL. Overcoming interference: an fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* sept 2007;14(9):625-33.
12. Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci.* déc 2006;29(12):662-70.
13. Yassa MA, Lacy JW, Stark SM, Albert MS, Gallagher M, Stark CEL. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus.* sept 2011;21(9):968-79.
14. Gallagher M, Colantuoni C, Eichenbaum H, Haberman RP, Rapp PR, Tanila H, et al. Individual differences in neurocognitive aging of the medial temporal lobe. *Age Dordr Neth.* sept 2006;28(3):221-33.
15. Wilson IA, Ikonen S, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Age-associated alterations

of hippocampal place cells are subregion specific. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 20 juill 2005;25(29):6877-86.

16. Maurer AP, Johnson SA, Hernandez AR, Reasor J, Cossio DM, Fertal KE, et al. Age-related Changes in Lateral Entorhinal and CA3 Neuron Allocation Predict Poor Performance on Object Discrimination. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:49.

17. Wilson IA, Ikonen S, Gureviciene I, McMahan RW, Gallagher M, Eichenbaum H, et al. Cognitive aging and the hippocampus: how old rats represent new environments. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 14 avr 2004;24(15):3870-8.

18. Stark SM, Yassa MA, Lacy JW, Stark CEL. A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. oct 2013;51(12):2442-9.

19. Toner CK, Pirogovsky E, Kirwan CB, Gilbert PE. Visual object pattern separation deficits in nondemented older adults. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. mai 2009;16(5):338-42.

20. Ally BA, Hussey EP, Ko PC, Molitor RJ. Pattern separation and pattern completion in Alzheimer's disease: evidence of rapid forgetting in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus*. déc 2013;23(12):1246-58.

21. Planche V, Manjon JV, Mansencal B, Lanuza E, Tourdias T, Catheline G, et al. Structural progression of Alzheimer's disease over decades: the MRI staging scheme. *Brain Commun*. 2022;4(3):fcac109.

22. Planche V, Bouteloup V, Mangin JF, Dubois B, Delrieu J, Pasquier F, et al. Clinical relevance of brain atrophy subtypes categorization in memory clinics. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. avr 2021;17(4):641-52.

23. American Psychiatric Association, DSM-5 : diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5e édition, Washington D.C. American Psychiatric Association, 2013.

24. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. sept 2004;256(3):183-94.

25. Planche V, Ruet A, Charré-Morin J, Deloire M, Brochet B, Tourdias T. Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain Behav*. août 2017;7(8):e00739.

26. Gellersen HM, Trelle AN, Henson RN, Simons JS. Executive function and high ambiguity perceptual discrimination contribute to individual differences in mnemonic discrimination in older adults. *Cognition*. avr 2021;209:104556.

27. Auriacombe S, Helmer C, Amieva H, Berr C, Dubois B, Dartigues JF. Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology*. 1 juin 2010;74(22):1760-7.

Discussion élargie

Notre étude a donc abouti sur plusieurs points.

Tout d'abord, nous avons été en mesure de faire passer le test MST à une très large majorité des patients venant en consultation mémoire. Sur l'ensemble des patients adressés pour bilan, 94 patients répondant aux critères d'inclusion ont accepté de passer le test. Parmi ces 94 patients, 90 patients ont pu mener à terme le test, pour une durée de ~ 13 minutes. A posteriori, nous avons observé que les 4 patients ayant échoué à aller jusqu'au bout ont reçu un diagnostic de Trouble neurocognitif léger amnésique (Trouble Neurocognitif Léger amnésique). Aucun patient « plainte cognitive subjective », c'est à dire sans aucun déclin authentifié, n'a échoué à accomplir le test, ni même les MCI amnésique (aMCI) ou MCI non amnésique (naMCI). Les données étaient donc exploitables pour tous les patients représentant la population cible.

Dans un deuxième temps, notre travail a porté sur l'étude d'éventuelles corrélations entre les scores de *Pattern Separation* et de *Pattern Completion* d'une part, et les tests du bilan neuropsychologique usuels. Nous avons décidé, *a priori*, de nous intéresser aux tests étudiant l'efficacité cognitive globale, MMSE et MoCA, aux tests étudiant les fonctions exécutives, BREF (en anglais FAB pour Frontal Assessment Battery), TMT-A et TMT-B, ainsi qu'aux tests étudiant plus précisément les fonctions mnésiques, rappel total du RLRI-16 (pour la mémoire épisodique verbale ; en anglais FCSRT pour Free and Cued Selective Reminding Test) et le rappel de la figure de Rey-Osterrieth (pour la mémoire épisodique visuelle ; en anglais ROCF). Une telle étude de corrélation, réalisée dans une population cible mélangeant Plainte cognitive subjective (Plainte Cognitive Subjective), Trouble Neurocognitif léger amnésique, Trouble Neurocognitif léger non amnésique, voire quelques Troubles NeuroCognitifs majeurs amnésiques, n'avait jamais été réalisée à notre connaissance.

Nous avons donc observé une corrélation significative entre le score de *Pattern Separation* et le MMSE, soit avec l'efficacité cognitive globale, mais curieusement pas avec la MoCA reflétant également l'efficacité cognitive globale. Il est difficile d'invoquer un manque de puissance, bien que pour la MoCA nous ayons seulement 31 participants (contre 60 pour le MMSE), car le coefficient de corrélation est déjà proche de zéro. Il n'est par contre pas possible d'exclure un biais de sélection quant au choix de faire passer MoCA vs. MMSE par le neuropsychologue de notre centre, sur un *a priori* concernant le profil cognitif du patient (visuospatial/constructif mieux appréhendé par la MoCA que par le MMSE).

Également, une corrélation significative s'observe entre le *Pattern Separation* et le score de rappel total de RLRI16. Ceci n'est pas surprenant outre mesure puisque le *Pattern Separation* par MST a été élaboré pour étudier la mémoire hippocampique (22), mais vient renforcer sa validité. Similairement, en modalité mnésique épisodique visuelle, avec le rappel de la figure de Rey–Osterrieth, nous avons obtenu une corrélation significative avec le *Pattern Separation*, après ajustement sur l'âge.

Concernant les tests évaluant les fonctions exécutives, tant la BREF que les index des TMT-A et B sont significativement corrélés avec le *Pattern Separation*. Cela fait sens dans la mesure où fonctions exécutives et vitesse de traitement de l'information semblent nécessaires pour faire le choix dans le temps imparti (2 sec), appuyer sur la bonne touche du clavier, etc. Faisant écho à cette observation, une étude (57) a montré qu'avec la modalité de choix utilisée dans le MST lors du rappel (question ouverte de choisir si l'image présentée est une image ancienne, nouvelle ou similaire), la baisse de performance en *Pattern Separation* liée à l'âge est corrélée avec l'affaiblissement des fonctions exécutives liées à l'âge. Bien que les paramètres de passation du MST soient modifiables dans le logiciel, notamment le temps d'exposition aux images et l'intervalle de temps entre deux images (donc le temps de réponse), nous avons choisi de ne pas les changer, afin de rester dans les conditions dans lesquelles les études de référence ont été menées, mais également pour que le test reste d'une durée relativement courte. Enfin, il nous paraît intéressant de pouvoir également « recueillir » des patients dont le déclin est plus exécutif que mnésique, surtout dans la mesure où certaines plaintes mnésiques découlent en réalité de déficits attentionnels ou exécutifs et également en gardant en tête les présentations dysexécutives.

Quant au *Pattern Completion*, l'existence de corrélations significatives avec le MMSE, la MOCA et la BREF témoigne d'une mesure plus globale de l'efficacité cognitive. D'ailleurs, selon (6), alors que le *Pattern Separation* est déjà significativement plus faible chez les « MCI amnésique » que chez les « plainte cognitive isolée » (et encore plus faible chez les « trouble neurocognitif majeur amnésique »), c'est uniquement chez les patients au stade de « trouble neurocognitif majeur amnésique » que le *Pattern Completion* devient significativement plus faible que chez les patients avec une plainte cognitive isolée et les « MCI amnésique ». Le *Pattern Completion* qui est une fonction privilégiée au cours du vieillissement physiologique, aux dépens du *Pattern Separation*, ne pourrait finalement être mis en échec qu'au stade démentiel.

Les bilans neuropsychologiques utilisés permettent en règle générale de déterminer si le patient n'est affecté que d'une plainte cognitive isolée ou bien souffre d'un « MCI amnésique », un « MCI non amnésique » ou d'un trouble neurocognitif majeur amnésique (ou autre), quand bien même il ne serait pas possible d'en préciser l'étiologie. Dans le cadre d'un bilan d'une possible maladie de la mémoire, soit Alzheimer en premier lieu, ce sont les résultats de rappel total du RLRI16 que nous regardons à la loupe. Partant du fait que nous avons pu identifier des corrélations entre le *Pattern Separation* et le rappel total du RLRI-16, nous nous sommes questionnés sur la possibilité que le *Pattern Separation* donne des résultats différents selon les groupes phénotypiques.

Nous avons donc eu la confirmation que les scores de *Pattern Separation* étaient significativement plus élevés chez les « plainte cognitive isolée » que chez les « MCI amnésique » et les « MCI non amnésique », dont les moyennes étaient proches de zéro, en accord avec certaines études (22) (36). A noter que la forte tendance, attendue, à la différence entre « plainte cognitive isolée » et « trouble neurocognitif majeur amnésique » n'est cependant pas significative, mais que cela est très probablement lié au faible nombre de patients avec un « trouble neurocognitif majeur amnésique » (n=6).

Pour le *Pattern Completion*, le profil est différent, avec un déclin progressif entre « plainte cognitive isolée », « MCI amnésique » et « trouble neurocognitif majeur amnésique ». Ces résultats sont concordants avec (22) (36), mais moins avec (6) où comme évoqué plus haut l'on pouvait se poser la question d'une mise en échec du *Pattern Completion* seulement au stade démentiel. Quoiqu'il en soit, le *Pattern Completion* reste un marqueur intéressant, puisque s'il est altéré, il doit y avoir un déclin cognitif, affectant possiblement d'autres sphères que la mémoire.

Ayant pu voir que des différences sensibles de *Pattern Separation* et *Pattern Completion* existent entre les groupes de patients, nous avons finalement interrogé la capacité du *Pattern Separation*, en premier lieu, à distinguer les « plainte cognitive isolée » des « MCI amnésique », voire également les « MCI non amnésique » et « trouble neurocognitif majeur amnésique ». Pour ce faire, nous avons déterminé les spécificités et sensibilités du *Pattern Separation* et calculé les courbes ROC.

Le résultat fondamental qui ressort est que le *Pattern Separation*, tel qu'il est mesuré dans le MST, permet de distinguer les « plainte cognitive isolée » des « MCI amnésique » ou des

« MCI non amnésique ». L'utilisation d'un seuil de *Pattern Separation* à 12 permet d'optimiser la balance sensibilité et spécificité (respectivement 86% et 64%).

Les sensibilités et spécificités du *Pattern Completion* ont également été calculées et sont finalement intéressantes également. Par exemple, avec un seuil à 40, le *Pattern Completion* offre une sensibilité de 60% et une spécificité de 85% pour distinguer « plainte cognitive isolée » de « MCI amnésique ».

En envisageant d'utiliser le MST à titre de dépistage d'authentiques troubles cognitifs, on peut déjà reconnaître que la simplicité, la fiabilité, l'acceptabilité et le faible coût sont acquis. Les performances diagnostiques intrinsèques, à savoir la Sensibilité et la Spécificité, que nous avons obtenues sont correctes pour un test de dépistage, avec une faible proportion de faux négatifs (MCI amnésique aux bonnes performances de *Pattern Separation*). Il faut à cet égard prendre en considération qu'à l'heure actuelle, en l'absence de prise en charge curative existante pour la Maladie d'Alzheimer, il n'y aurait pas de perte de chance à « manquer » un diagnostic de Trouble neurocognitif léger amnésique (Faux négatif). Remarquons que le MST n'est pas approprié pour être passé à plusieurs reprises (notamment si l'on souhaitait réévaluer un patient qui aurait été étiqueté indemne), puisque la première phase d'apprentissage incident nécessite par définition d'être naïf du test.

Dans une perspective de validité externe de nos résultats, nous avons comparé nos résultats bruts avec ceux publiés dans la littérature.

Chez les « Plainte Cognitive Subjective », les scores de *Pattern Separation* décroissent avec l'âge (22). Nous observons la même évolution à l'échelle de notre groupe, de manière significative. Nous observons des performances moyennes similaires entre les deux études (*Pattern Separation* moyen autour de 22 entre 40 et 59 ans, autour de 12 entre 60 et 74 ans).

Chez les « Trouble Neurocognitif Léger amnésique », les scores de *Pattern Separation* sont également du même ordre que chez (71), atteignant pratiquement la nullité.

Cela est en faveur de la robustesse de l'utilisation du MST, puisque nous observons les mêmes ordres de grandeur de scores dans des lieux différents, avec des évaluateurs indépendants, avec des patients de culture et de langue différente. Par contre, nous devons admettre qu'à l'échelle individuelle, avec ce test développé à des fins de recherche et non pour une utilisation clinique, nous relevons une grande variabilité dans les scores de *Pattern Separation* qui peuvent varier pour les « plainte cognitive isolée » de -11 à 50, chevauchant ainsi les scores des MCI

amnésique. Les résultats individuels doivent donc être pris avec précaution, d'autant plus qu'il n'y a pas de valeur normale établie, sans étude en population générale. Les valeurs seuils proposées ici par le calcul des courbes ROCs sont uniquement valables dans le cadre de notre échantillon de taille modérée. Il sera donc important de mener une étude prospective de plus grande ampleur dans cette optique.

Remarquons également que notre étude s'est fondée sur une approche strictement phénotypique, en classant les patients selon des groupes définis par leurs résultats aux tests cognitifs et aux questionnaires évaluant leur fonctionnement dans la vie courante. Il pourrait être intéressant de dissocier, en particulier pour les « Trouble Neurocognitif Léger amnésique », le statut biomarqueurs Alzheimer positif du statut biomarqueurs négatifs, puisque la physiopathologie, et donc l'éventuelle altération de sous-champs hippocampiques sont différentes. Cette approche a été menée chez (58) en utilisant un paradigme de *Pattern Separation* pour des modalités spatiales (et non en reconnaissance d'objet) montrant que les scores de *Pattern Separation* sont plus altérés chez les « Trouble Neurocognitif Léger amnésique » biomarqueur-positif que chez les biomarqueurs-négatif. Il est donc vraisemblable que l'on puisse gagner encore en sensibilité et spécificité pour distinguer les « plainte cognitive isolée » des patients « Trouble Neurocognitif léger amnésique biomarqueur-positif ».

Enfin, l'étude (59) a montré que lors du vieillissement physiologique, la capacité de discrimination est plus affectée dans un protocole ciblant la reconnaissance d'objets que lorsque l'on se place dans un dispositif de reconnaissance spatiale. En revanche, chez les « Trouble Neurocognitif Léger amnésique », les difficultés de discrimination toucheraient autant les sphères de reconnaissance spatiale que d'objets. En conséquence, un test de *Pattern Separation* qui reposerait sur la reconnaissance spatiale permettrait sans doute de mieux distinguer des patients sains de patients « Trouble Neurocognitif Léger amnésique », et serait donc un outil de dépistage encore meilleur.

Conclusion

Avec le recrutement de plus de 90 patients consultant au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, notre étude prospective est la plus importante à ce jour à évaluer le *Mnemonic Similarity Task* en conditions cliniques réelles, avec une population diverse incluant des patients allant de la plainte cognitive isolée au trouble neurocognitif sévère

Fort de ces atouts, nous avons pu montrer les corrélations significatives du score de *Pattern Separation* avec certains des tests neuropsychologiques usuels, tels que le MMSE pour la fonction cognitive globale, le rappel total du RLRI-16 et le rappel de la figure de Rey-Osterrieth pour les fonctions mnésiques hippocampiques, ainsi que la BREF, le TMT-A et B pour les fonctions exécutives.

Ces corrélations s'accompagnent de différences significatives dans les scores de *Pattern Separation* entre certains groupes de patients, comme les « plainte cognitive isolée » versus « MCI amnésique ». En choisissant une valeur seuil de *Pattern Separation* qui optimise sensibilité et spécificité, on obtient une performance diagnostique qui devient séduisante.

Nous estimons donc intéressant d'évaluer ce test à plus grande échelle, afin de pouvoir confirmer nos résultats, affiner les valeurs seuil dans une perspective, à plus long terme, de dépistage.

-
1. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*. mars 1998;20(3):445-68.
 2. Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso. *Neurosciences A la découverte du cerveau*. 2016.
 3. L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-620/l-atrophie-du-lobe-temporal-mesial-detectee-par-irm-en-tant-que-biomarqueur-de-la-maladie-d-alzheimer>
 4. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279-306.
 5. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. févr 2004;5(2):87-96.
 6. Leal SL, Yassa MA. Neurocognitive Aging and the Hippocampus across Species. *Trends Neurosci*. déc 2015;38(12):800-12.
 7. Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol*

Sci. 1 juill 1971;262(841):23-81.

8. Treves A, Rolls ET. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*. juin 1994;4(3):374-91.
9. Yassa MA, Stark CEL. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*. oct 2011;34(10):515-25.
10. Leutgeb S, Leutgeb JK, Treves A, Moser MB, Moser EI. Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science*. 27 août 2004;305(5688):1295-8.
11. Lee I, Yoganarasimha D, Rao G, Knierim JJ. Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature*. 22 juill 2004;430(6998):456-9.
12. Vazdarjanova A, Guzowski JF. Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 21 juill 2004;24(29):6489-96.
13. Rolls ET. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*. 30 oct 2013;7:74.
14. Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser MB, Moser EI. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*. 16 févr 2007;315(5814):961-6.
15. Neunuebel JP, Knierim JJ. CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron*. 22 janv 2014;81(2):416-27.
16. Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CEL. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*. 21 mars 2008;319(5870):1640-2.
17. Berron D, Schütze H, Maass A, Cardenas-Blanco A, Kuijf HJ, Kumaran D, et al. Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 20 juill 2016;36(29):7569-79.
18. Baker S, Vieweg P, Gao F, Gilboa A, Wolbers T, Black SE, et al. The Human Dentate Gyrus Plays a Necessary Role in Discriminating New Memories. *Curr Biol CB*. 10 oct 2016;26(19):2629-34.
19. Leal SL, Yassa MA. Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation. *Nat Neurosci*. févr 2018;21(2):163-73.
20. Lacy JW, Yassa MA, Stark SM, Muftuler LT, Stark CEL. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. janv 2011;18(1):15-8.
21. Kirwan CB, Stark CEL. Overcoming interference: an fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. sept 2007;14(9):625-33.
22. Stark SM, Yassa MA, Lacy JW, Stark CEL. A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. oct 2013;51(12):2442-9.
23. Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci*. déc 2006;29(12):662-70.
24. Yassa MA, Muftuler LT, Stark CEL. Ultrahigh-resolution microstructural diffusion tensor imaging reveals perforant path degradation in aged humans in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 juill 2010;107(28):12687-91.
25. Barnes CA, Rao G, Houston FP. LTP induction threshold change in old rats at the perforant path--granule cell synapse. *Neurobiol Aging*. oct 2000;21(5):613-20.
26. Yassa MA, Lacy JW, Stark SM, Albert MS, Gallagher M, Stark CEL. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus*. sept 2011;21(9):968-79.

27. Wilson IA, Ikonen S, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Age-associated alterations of hippocampal place cells are subregion specific. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 20 juill 2005;25(29):6877-86.
28. Wilson IA, Ikonen S, Gureviciene I, McMahan RW, Gallagher M, Eichenbaum H, et al. Cognitive aging and the hippocampus: how old rats represent new environments. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 14 avr 2004;24(15):3870-8.
29. Toner CK, Pirogovsky E, Kirwan CB, Gilbert PE. Visual object pattern separation deficits in nondemented older adults. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* mai 2009;16(5):338-42.
30. Stark SM, Yassa MA, Stark CEL. Individual differences in spatial pattern separation performance associated with healthy aging in humans. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* juin 2010;17(6):284-8.
31. Holden HM, Toner C, Pirogovsky E, Kirwan CB, Gilbert PE. Visual object pattern separation varies in older adults. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 17 juin 2013;20(7):358-62.
32. Reagh ZM, Roberts JM, Ly M, DiProspero N, Murray E, Yassa MA. Spatial discrimination deficits as a function of mnemonic interference in aged adults with and without memory impairment. *Hippocampus.* mars 2014;24(3):303-14.
33. Roberts JM, Ly M, Murray E, Yassa MA. Temporal discrimination deficits as a function of lag interference in older adults. *Hippocampus.* oct 2014;24(10):1189-96.
34. Leal SL, Yassa MA. Effects of aging on mnemonic discrimination of emotional information. *Behav Neurosci.* oct 2014;128(5):539-47.
35. Leal SL, Noche JA, Murray EA, Yassa MA. Age-related individual variability in memory performance is associated with amygdala-hippocampal circuit function and emotional pattern separation. *Neurobiol Aging.* janv 2017;49:9-19.
36. Ally BA, Hussey EP, Ko PC, Molitor RJ. Pattern separation and pattern completion in Alzheimer's disease: evidence of rapid forgetting in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus.* déc 2013;23(12):1246-58.
37. Aggleton JP, Vann SD, Denby C, Dix S, Mayes AR, Roberts N, et al. Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia.* 2005;43(12):1810-23.
38. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement.* janv 2017;13(1):1-7.
39. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 29 juill 2006;368(9533):387-403.
40. Gerrish A, Russo G, Richards A, Moskvina V, Ivanov D, Harold D, et al. The role of variation at A β PP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;28(2):377-87.
41. Mayeux R. Gene-environment interaction in late-onset Alzheimer disease: the role of apolipoprotein-epsilon4. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12 Suppl 3:S10-15.
42. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond Engl.* 8 août 2020;396(10248):413-46.
43. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain J Neurol.* mars 2015;138(Pt 3):761-71.
44. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1991;82(4):239-59.
45. Braak H, Braak E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol (Berl).* août

1996;92(2):197-201.

46. D'Onofrio G, Sancarolo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, et al. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Curr Alzheimer Res.* juill 2012;9(6):759-71.
47. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* mai 2016;139(Pt 5):1551-67.
48. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* mars 2013;136(Pt 3):844-58.
49. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* août 2017;13(8):870-84.
50. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology.* 14 oct 2008;71(16):1227-34.
51. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, Botha H, Polsinelli AJ, Przybelski SA, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa068.
52. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):222-34.
53. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):785-96.
54. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* sept 2004;256(3):183-94.
55. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* juin 2021;20(6):484-96.
56. Petersen RC, Yaffe K. Issues and Questions Surrounding Screening for Cognitive Impairment in Older Patients. *JAMA.* 25 févr 2020;323(8):722-4.
57. Gellersen HM, Trelle AN, Henson RN, Simons JS. Executive function and high ambiguity perceptual discrimination contribute to individual differences in mnemonic discrimination in older adults. *Cognition.* avr 2021;209:104556.
58. Laczó M, Lerch O, Martinkovic L, Kalinova J, Markova H, Vyhnalek M, et al. Spatial Pattern Separation Testing Differentiates Alzheimer's Disease Biomarker-Positive and Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 26 nov 2021;13:774600.
59. Reagh ZM, Ho HD, Leal SL, Noche JA, Chun A, Murray EA, et al. Greater loss of object than spatial mnemonic discrimination in aged adults. *Hippocampus.* avr 2016;26(4):417-22.