

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1580

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Emilie RIGAL**

Le 30 Septembre 2015

**ICTUS AMNESIQUE**

**EXPLORATION DU RESEAU DE LA MEMOIRE EPISODIQUE**  
**EN IRM FONCTIONNELLE DE REPOS À LA PHASE AIGUË**

Directeur de thèse : Professeur Jérémie PARIENTE

**JURY**

Monsieur le Professeur	François CHOLLET	Président
Monsieur le Professeur	Jérémie PARIENTE	Assesseur
Monsieur le Professeur	Fabrice BONNEVILLE	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean-François ALBUCHER	Assesseur
Madame le Docteur	Christine BREFEL	Suppléant
Madame le Professeur	Marie SARAZIN	Membre invité
Monsieur le Docteur	Patrice PERAN	Membre invité



<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE 1: ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>7</b>
CHAPITRE 1: INTRODUCTION GENERALE.....	7
CHAPITRE 2: MEMOIRE : CONCEPTS ET CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES ...	8
1/ Différents systèmes de mémoires	
2/ Neuro-anatomie des structures temporales internes et connexions anatomiques inter-structurales	
3/ Le rôle de ces structures dans la mémoire	
CHAPITRE 3: L'ICTUS AMNESIQUE .....	17
1/ Généralités	
2/ Aspects neuropsychologiques au cours de l'ictus amnésique	
3/ L'ictus amnésique en imagerie structurale	
4/ L'ictus amnésique en imagerie fonctionnelle: PET/SPECT au repos	
5/ L'ictus amnésique en IRM de perfusion	
6/ L'ictus amnésique en imagerie fonctionnelle: IRM fonctionnelle	
<b>PARTIE 2: ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>36</b>
CHAPITRE 1: PROBLEMATIQUE, HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....	36
1/ Problématique et cadre de la recherche	
2/ Objectifs de la recherche	
CHAPITRE 2: INCLUSIONS .....	38
1/ Caractéristiques de l'étude	
2/ Les participants	
3/ Modalités de recrutement	

CHAPITRE 3: SCHEMA DE LA RECHERCHE .....	42
CHAPITRE 4: PROCEDURES DE LA RECHERCHE .....	43
1/ Evaluation neuropsychologique de recherche	
2/ IRM de recherche	
CHAPITRE 5: METHODES STATISTIQUES .....	49
1/ Analyses des données démographiques et comportementales	
2/ Analyses statistiques des données d'IRMf de repos	
<b>PARTIE 3: RESULTATS .....</b>	<b>54</b>
CHAPITRE 1: DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	56
1/ Comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques des patients et des contrôles	
2/ Définition du statut « mnésique » au cours du temps dans le groupe patients	
CHAPITRE 2: ETUDE COMPORTEMENTALE CHEZ 13 PATIENTS .....	60
1/ Tests classiques	
2/ Epreuves neuropsychologiques de recherche	
CHAPITRE 3: ETUDE DE LA LOCALISATION DES LESIONS HIPPOCAMPIQUES EN IRM STRUCTURALE DE DIFFUSION CHEZ 13 PATIENTS .....	63
CHAPITRE 4: ETUDE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE AU REPOS EN IRMf CHEZ 13 PATIENTS .....	65
1/ Methode Seed to voxel	
2/ Méthode ROI to ROI	
<b>PARTIE 4: DISCUSSION .....</b>	<b>75</b>
1/ Principaux résultats	
2/ Des résultats concordants avec les données de la littérature dans l'ictus amnésique	

3/ Apport de notre travail dans la compréhension de l'ictus amnésique

4/ Limites de l'étude et perspectives

**PARTIE 5: CONCLUSION ..... 84**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... 85**

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAL: Automated Anatomical Labeling	ICC : Indice de confiance corrigé
AES : AnimEnScène	IT : Région temporelle inférieure
AIT: Accident ischémique transitoire	IPS: Sillon intra pariétal
AVC: Accident vasculaire cérébral	IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
ADC: Coefficient apparent de diffusion	IRMf: Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
BA : Aires de Brodman	LTI: Lobe temporal interne
BOLD: Blood Oxygen Level Dependent	MMSE: Mini mental state examination
BNP: Bilan neuropsychologique	MNI:Montreal Neurological Institute
PCC: Cortex cingulaire postérieur	MO : Région médiale occipitale
CF: Connectivité Fonctionnelle	MTL : Région temporelle médiale
CPH: Cortex parahippocampique	NAA: N-acétyl-aspartate
CPP: Comité de Protection des Personnes	p: Seuil de significativité statistique
CPR: Cortex perirhinal	PET: Tomographie par émission de positron
d = d de Cohen: Taille de l'effet statistique	MPF: Cortex préfrontal médial
DS: Structures profondes	R <sup>2</sup> = Coefficient de détermination de Spearman
DMN: Défaut Mode Network	ROI: Région d'intérêt
DWI: Diffusion	RD: Réseau par défaut
EPI: Echo Planar Imaging	RSN: Resting State Network
FC : Fronto cingulaire	SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
FDG: Fluorodésoxyglucose	SPM8: Statistical Parametric Mapping
HIPER: Hippocampal Encoding/Retrieval	TGA: Transient Global Amnesia (ictus amnésique)
HP: Hippocampe	TR: Région frontale inférieure
HTA: Hypertension artérielle	

**Introduction:**

L'ictus amnésique est un syndrome amnésique transitoire brutal, antérograde et rétrograde, de résolution spontanée et totale en moins de 24 heures. Les données de l'IRM structurale ne retrouvent une lésion hippocampique CA1 en diffusion qu'après résolution des symptômes (à J+3). Cette lésion ne permet pas d'expliquer la sévérité de l'atteinte mnésique observée. Ceci suggère une atteinte fonctionnelle en période ictale dépassant le cadre de l'atteinte structurale.

**Objectif:**

Identifier l'altération de la CF dans le réseau de la mémoire épisodique en IRMf de repos dans un groupe de patients à la phase aiguë d'un ictus amnésique comparé à un groupe de sujets contrôles.

**Méthode:**

20 patients ayant présenté un ictus amnésique entre décembre 2013 et juillet 2015 au CHU de Toulouse ont été inclus et appariés avec 20 sujets contrôles. Tous les sujets ont été évalués au cours de 3 visites successives, dans les 24 premières heures après le début des symptômes, à 3 jours (J+3), et à 3 mois (M+3). Lors de chaque visite étaient réalisés : un bilan neuropsychologique (mémoire épisodique, de reconnaissance, sémantique et fonctions exécutives), une IRM structurale, et une IRMf au repos (traitement des données par deux méthodes : *seed-to-voxel* et *ROI-to-ROI*). L'évaluation neuropsychologique de recherche a été réalisée en « *période ictale* » chez tous les patients. L'imagerie fonctionnelle a été réalisée en « *période ictale* » chez 13 patients, et en « *période peri-ictale* » chez 7 patients.

**Résultats:**

Les résultats portent sur les 13 patients évalués en « *période ictale* » et 13 sujets contrôles appariés. Une altération de la mémoire épisodique ( $d=2,964$ ;  $p<0,001$ ), de la mémoire de reconnaissance ( $d=2,8$ ;  $p<0,001$ ) et des fonctions exécutives ( $d=1,507$ ;  $p<0,02$ ) a été observée chez les patients en « *période ictale* ». Une lésion hippocampique (CA1) est retrouvée chez 84% ( $n=11$ ) des patients à J+3, et de manière bilatérale dans 36% ( $n=4$ ) des cas. Une perturbation bilatérale de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire épisodique vers les régions frontales, temporales, pariétales et associatives est retrouvée en « *période ictale* ». Une réelle disconnexion entre le corps de l'hippocampe gauche, le gyrus

angulaire gauche, les cortex cingulaires postérieurs dorsaux et les cortex associatifs est également observée ( $p < 0,05$  corrigé FDR sur le cluster). Aucune différence avec les sujets contrôles n'est retrouvée à J+3 et à M+3 en terme de données comportementales et de connectivité fonctionnelle.

**Discussion:**

Ces données suggèrent une disconnexion fonctionnelle réversible dans le réseau de la mémoire épisodique à la phase aiguë de l'ictus pouvant expliquer la profondeur de l'atteinte mnésique.

## **PARTIE 1: ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

---

### CHAPITRE 1: INTRODUCTION GENERALE

L'ictus amnésique est un syndrome amnésique transitoire caractérisé par un trouble de la mémoire épisodique, antérograde et rétrograde, brutal et massif survenant chez des sujets indemnes de toute pathologie de la mémoire. La physiopathologie et les mécanismes sous-tendant cette atteinte mnésique restent aujourd'hui incertains.

L'étude des réseaux cérébraux constitue actuellement une thématique privilégiée en neurosciences cognitives. L'ictus amnésique, défini comme une atteinte mnésique isolée, offre une occasion unique d'explorer ces réseaux mnésiques.

Ce travail de recherche a pour objectif d'identifier une altération du réseau de la mémoire épisodique en IRM fonctionnelle de repos dans un groupe de patients à la phase aiguë d'un ictus amnésique comparé à un groupe de sujets contrôles. Plus précisément nous cherchons à mettre en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle au repos au sein de ce réseau en phase ictale chez les patients.

La partie « état actuel des connaissances » se divise en 2 sections. La première section porte sur les modèles conceptuels et théoriques de la mémoire déclarative et l'étude de ses corrélats anatomiques. Dans la seconde section nous discutons des aspects neuropsychologiques de l'ictus amnésique et des travaux de recherche menés en imagerie structurale et fonctionnelle. La deuxième partie de ce travail, expose d'abord notre problématique de recherche et nos objectifs. Puis nous définissons les différentes étapes du design méthodologique de l'étude (recrutement des sujets, acquisitions des données cliniques, neuropsychologiques et d'imagerie, et analyse statistique)

Dans la troisième partie nous vous communiquons les résultats de ce travail en terme de données neuropsychologiques, d'imagerie anatomique et de connectivité fonctionnelle.

Enfin la dernière partie de ce travail est consacrée aux éléments de discussion. Nous essayons d'intégrer nos résultats aux études préalables menées en imagerie fonctionnelle au cours de l'ictus amnésique et aux données dont nous disposons actuellement en terme de connaissance des réseaux neuronaux sous-tendant les mémoires.



## CHAPITRE 2: MEMOIRE, CONCEPTS ET CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES

Il existe différents systèmes mnésiques, sous tendus par des substrats neuro-anatomiques différents. L'encodage, la consolidation et la récupération de l'information sont dépendants d'un large réseau cérébral incluant les régions néocorticales, les noyaux sous corticaux, et le lobe temporal interne.

**1/ Différents systèmes de mémoire**

La mémoire est le processus permettant le stockage et la restitution des expériences. Elle correspond à la persistance de l'apprentissage, lui même défini comme l'acquisition d'une nouvelle information. Les différents travaux issus de la littérature et de l'observation de cas cliniques de doubles dissociations ont permis d'individualiser l'existence de sous systèmes mnésiques.

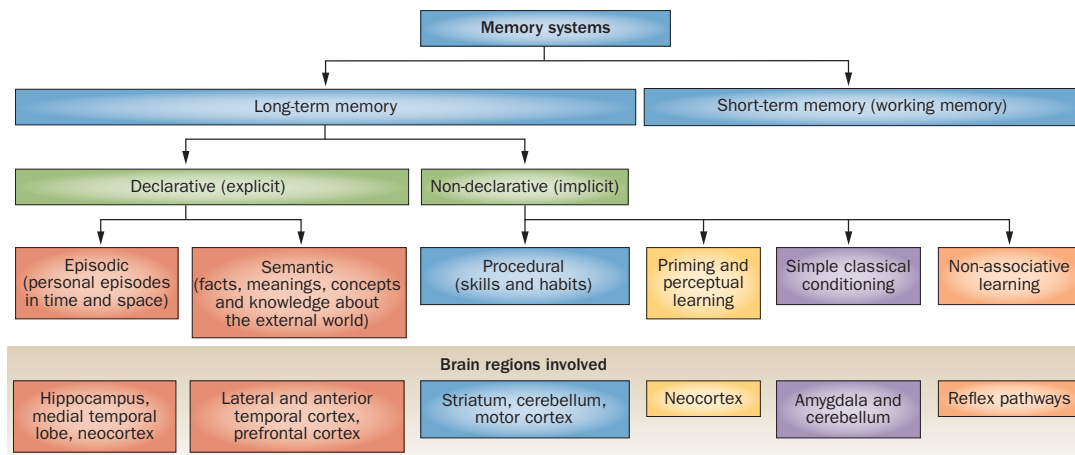
On oppose classiquement un système de mémoire à long terme à un système de mémoire à court terme. « **La mémoire à court terme (CT)** » permet le maintien temporaire et la manipulation d'informations pendant la réalisation de tâches cognitives. Elle est de durée brève (< 1min), labile et de capacité limitée. « **La mémoire à long terme (LT)** » correspond à la persistance de l'apprentissage. Elle est caractérisée par sa durée, ses capacités illimitées et son caractère définitivement stable. Au sein de la mémoire à long terme, on distingue la *mémoire déclarative* et la *mémoire non déclarative*. « **La mémoire déclarative** » renvoie aux représentations des connaissances générales (mémoire sémantique partagée « je sais ») et spécifiques (mémoire épisodique personnelle : « je me souviens ») facilement verbalisables et accessibles à la conscience (Tulving, 1972; Cohen et Squire, 1980). Elle fait référence à des processus mnésiques explicites. « **La mémoire non déclarative** » est caractérisée par des processus mnésiques implicites et inconscients (les connaissances procédurales). (Markowitsch et Staniloiu, 2012).

Le processus de mémorisation à long terme fait intervenir 3 étapes :

- **l'encodage** qui correspond à la mise en mémoire de l'information sous forme de représentations après réception, sélection et traitement de ces informations par les organes sensoriels.

- **le stockage ou la consolidation** qui correspond à la rétention dans le temps d'informations préalablement encodées. Le processus de consolidation mnésique va permettre de passer d'un système de mémoire à court terme à un système de mémoire à long terme.
- enfin **la récupération** qui fait référence à l'extraction ultérieure d'informations stockées.

On distingue ensuite deux types de mémoires selon des caractéristiques d'ordre temporel. La capacité de stocker une nouvelle information en mémoire est appelée « **mémoire antérograde** » alors que « **la mémoire rétrograde** » correspond à la capacité de rappeler une information préalablement stockée. La capacité à se rappeler la réalisation d'une action future est appelée « **mémoire prospective** » (Nadel et Moscovitch, 1997); (Kopelman, 2002); (Markowitsch et Staniloiu, 2012).



**Figure 1:** Représentation des différents systèmes de mémoire. Bartsch et Butler, 2013

### 1.1 La mémoire épisodique autobiographique

La mémoire autobiographique (MAu) concerne les traces mnésiques du passé propre à chaque individu. Nos expériences autobiographiques contribuent à la construction et au maintien de notre identité personnelle et participent donc à la construction du self (Conway, 2001).

La mémoire épisodique propre à l'individu est donc par définition conçue comme une mémoire autobiographique (Conway et al, 2004). A l'inverse, la mémoire autobiographique

n'est pas toujours strictement épisodique. La mémoire autobiographique est dichotomique. On distingue en son sein, une composante *épisodique* (concernant des souvenirs spécifiques contextualisés que l'on peut revivre mentalement) et une composante *sémantique* (regroupant les connaissances générales sur soi : *les traits de caractère, les préférences, les choix, les dates, les lieux de vie*) (Tulving, 1999); (Eustache et al, 2000); (Piolino et al, 2009).

« Le terme de mémoire épisodique autobiographique doit être aujourd'hui associé à la capacité de revivre des événements spécifiques, personnellement vécus avec des détails phénoménologiques » (Piolino et al, 2002, 2003, 2006). On parle ainsi de mémoire du Quoi (l'événement lui-même) ? du Où (l'endroit) ? et du Quand (le moment de survenue) ?

Un souvenir épisodique fait donc référence à un événement unique précisément situé dans le temps et dans l'espace. Son évocation s'accompagne d'un état de conscience particulier permettant de revivre mentalement les détails de l'événement, sous forme d'images mentales correspondant à la « reviviscence » la plus fidèle possible de l'expérience phénoménologique qui a eu lieu lors de l'événement en question (Brewer et Pani, 1996). Cet état de conscience est qualifié « *d'autooétique* » (Tulving, 1985). Marquée par l'identité de soi, la conscience autooétique se caractérise par la capacité de refaire personnellement l'expérience d'un événement vécu et de voyager mentalement dans le temps, le long d'une flèche du temps interne, pendant lequel le sujet tente de se remettre dans la situation initiale du souvenir (passé, présent, futur). Un souvenir épisodique est le plus souvent de très courte durée (quelques minutes) car un souvenir plus prolongé ne s'accompagne pas de ce phénomène de « réinstantiation ». Il est souvent associé à une charge émotionnelle importante, permettant d'augmenter la richesse des détails rapportés. Pour Tulving, l'essence de la mémoire épisodique est ainsi fondée sur la conjonction de trois concepts : le sentiment de temps subjectif, la « conscience autooétique » et un « self » qui permettrait de se déplacer dans le temps subjectif, faisant référence à sa propre identité.

## 1.2 La mémoire sémantique

La mémoire sémantique est une mémoire partagée : « je sais » (Tulving, 1972). Elle concerne la mémoire des mots, des idées, des concepts et des connaissances sur le monde, indépendamment du contexte spatio-temporel d'acquisition. C'est une mémoire déclarative explicite et décontextualisée. Selon le modèle hiérarchique de la mémoire élaboré par Tulving en 1985 (Tulving, 1985a, 1985b) la mémoire sémantique (*personnelle ou générale*) serait

associée à un niveau de « **conscience noétique** » où le sujet serait seulement conscient de ses connaissances sur le monde sur la base d'un sentiment de familiarité lui permettant d'accéder au savoir. On parle aujourd'hui de mémoire « contextualisée » lorsqu'il s'agit de mémoire épisodique et de mémoire « décontextualisée » pour faire référence à la mémoire sémantique.

### 1.3 La mémoire de reconnaissance

La mémoire de reconnaissance fait référence à la capacité de déterminer si un stimulus a déjà été rencontré précédemment (elle se situe à l'interface des fonctions mnésiques et des fonctions perceptives). Les résultats des progrès techniques de l'imagerie cérébrale fonctionnelle et l'évolution de l'expérimentation animale renforcent l'idée que la mémoire de reconnaissance repose sur la contribution de deux processus indépendants. **La familiarité**, processus de reconnaissance décontextualisé, représente le sentiment qu'un item a déjà été rencontré précédemment, sans être capable de rappeler son contexte spatio-temporel d'encodage. Ce mécanisme serait automatique et rapide. **La recollection**, processus de récupération conscient de détails contextuels associés à l'encodage de l'item, serait à l'inverse contrôlée et plus lente (Yonelinas, 2002); (Jäger et al, 2006); (Montaldi et al, 2006); (Aggleton et Brown, 2006); (Yonelinas et al, 2010); (Norman, 2010); (Ceccaldi et al, 2012).

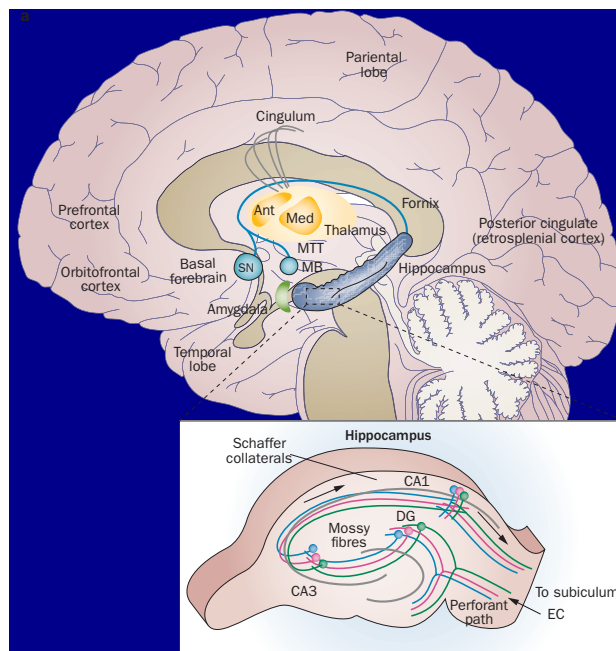
## **2/ Neuro-anatomie des structures temporelles internes et connexions anatomiques inter-structurales.**

### 2.1 Le lobe temporal interne

Le lobe temporal interne (LTI) est composé de l'hippocampe et des structures interconnectées : le cortex perirhinal (CPR) (aire de Brodman - BA 35 et BA 36) et le cortex entorhinal (BA 28), distribués autour de la partie antérieure du gyrus parahippocampique, et le cortex parahippocampique (CPH) situé sur la partie postérieure (Lavenex et Amaral, 2000). Le LTI occupe également une position centrale dans le système limbique et possède de multiples connexions avec l'amygdale, le fornix, les corps mamillaires, les noyaux antérieurs et dorso-médians du thalamus, le gyrus cingulaire et la région orbito-frontale.

2.2 Le circuit hippocampique tri synaptique

L'hippocampe constitue un nœud central dans le réseau de la mémoire. Il est situé dans le LTI, au dessus de la 5<sup>ème</sup> circonvolution temporale. Il se compose de trois sous structures : le subiculum, la corne d'Ammon (composée des aires CA1, CA2, CA3 et CA4) et le gyrus denté. **La région hippocampique CA1** suscite beaucoup d'intérêt dans l'étude des syndromes amnésiques transitoires car elle est particulièrement vulnérable aux agressions métaboliques et cytotoxiques (afflux de glutamate, afflux du calcium). Ces agressions peuvent être causées par différents processus: hypoxémie, ischémie, beta-amyloidopathie, neurotoxicité, hypoglycémie, encéphalite et épilepsie (Bartsch et Butler, 2013). Les bases moléculaires d'une telle susceptibilité restent mal comprises mais pourraient être génétiquement déterminées par une sensibilité particulière au glutamate et une répartition inégale des récepteurs glutaminergiques. Les données actuelles suggèrent l'existence d'un gradient croissant, en terme de vulnérabilité au stress oxydatif, entre le gyrus denté, CA3 et CA1 (Michaelis et al, 2011). **La distinction des zones CA2 et CA4** est assez débattue et leur contour reste difficile à définir sur des seuls critères structurels.

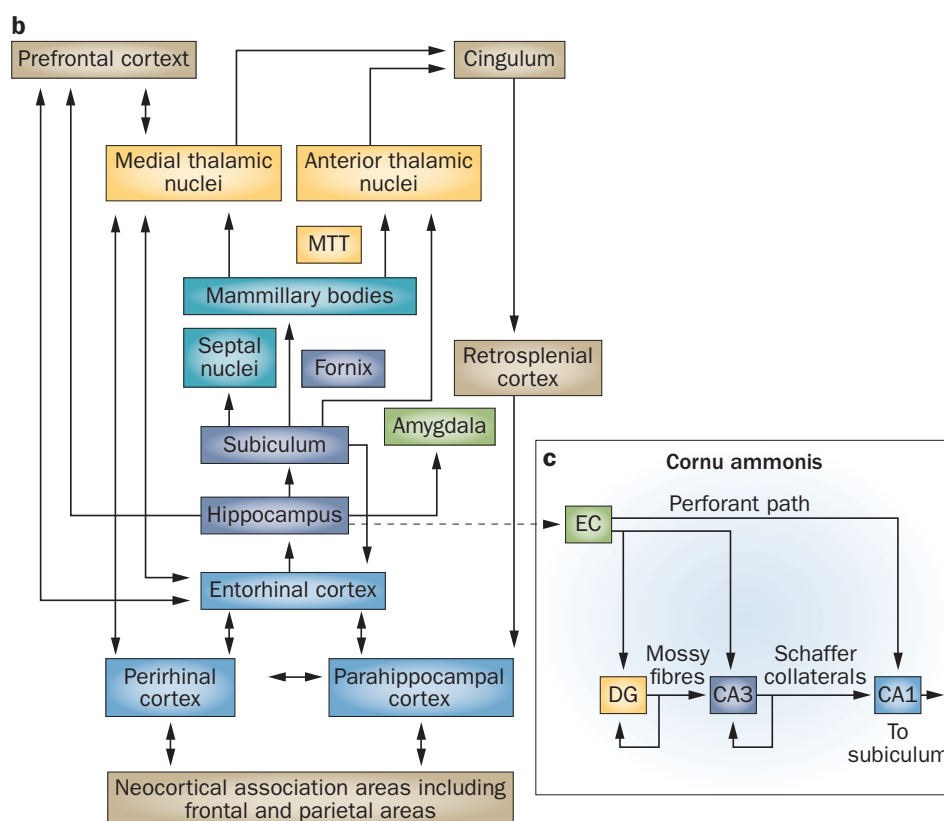


**Figure 2:** Représentation des principales structures impliquées dans le système de mémoire épisodique et du circuit hippocampique tri synaptique (Bartsch et Butler, 2013).

Au niveau cellulaire, l'hippocampe est caractérisé par un circuit neuronal tri synaptique (Bartsch et Butler, 2013). Ses connexions sont généralement réciproques, les cortex périrhinaux, entorhinaux et parahippocampiques servant non seulement de porte d'entrée principale vers la formation hippocampique mais aussi de voie de sortie (Suzuki et Amaral, 1994); (Lavenex et Amaral, 2000). Ainsi, l'hippocampe représente la zone de convergence la plus importante du LTI, et reçoit des inputs de presque toutes les aires néocorticales associatives. Il correspond ainsi au niveau le plus complexe d'intégration des informations polysensorielles (Lavenex et Amaral, 2000).

L'existence de telles connexions structurelles pourrait ainsi expliquer pourquoi certains syndromes amnésiques transitoires, caractérisés par une atteinte localisée à la région CA1, sont souvent le reflet clinique de la perturbation d'un très vaste réseau mnésique dépassant largement le cadre hippocampique.

### 2.3 Le circuit sous cortical « limbique »



**Figure 3:** Représentations des principales connexions inter-structurales corticales et sous corticales (Bartsch et Butler, 2013).

Il convient de préciser que l'hippocampe est également étroitement interconnecté à un réseau de structures du diencephale, avec lesquelles il forme le « système hippocampique étendu ». Ce système est constitué de deux voies:

- Une voie mamillothalamique qui connecte l'hippocampe au noyau antérieur du thalamus via les corps mamillaires, le tractus mamillo thalamique et le cortex cingulaire (Circuit de Papez) (Rolls et al, 2010).
- Une voie ventroamygdalofugale qui connecte le cortex perirhinal, incluant l'amygdale au noyau médio dorsal du thalamus.

Une lésion au niveau de ces projections sous corticales est responsable de tableaux cliniques comparables aux amnésies du lobe temporal. Selon les structures touchées, le syndrome amnésique va être spécifique et dissocié.

### **3/ Le rôle de ces structures en mémoire**

#### 3.1 Implication du lobe temporal interne dans les étapes de mémorisation

Le lobe temporal médian avec l'hippocampe et ses structures adjacentes exerce un rôle majeur en terme d'encodage et de consolidation d'un souvenir épisodique. Il participe également à l'encodage et au stockage à long terme d'une nouvelle information sémantique, et aux processus d'intégration spatiotemporelle (Nadel et Moscovitch, 1997) ; (Kopelman, 2002) ; (Markowitsch et Stanilou, 2012).

Selon le modèle classique de la consolidation de Squire et Alvarez, les structures temporales internes (l'hippocampe et ses structures adjacentes: cortex perirhinal, enthorinal et parahippocampique) exerceraient un rôle temporaire dans l'étape de consolidation. Lors de la phase de consolidation systémique de l'information on assisterait à un désengagement de l'hippocampe laissant place à un traitement de l'information davantage néocortical. Le lobe temporal interne interviendrait donc dans l'encodage et la récupération de l'information pendant une certaine période. Lorsque la consolidation est complète, la réactivation du souvenir de l'évènement serait possible sans recours au lobe temporal interne (co-activations de diverses régions néocorticales).

Nadel et Moscovitch (1997) proposent d'aménager le modèle de Squire et Alvarez (1995) afin d'intégrer les notions de mémoire épisodique et sémantique en postulant un modèle de la

consolidation par « traces multiples » où le lobe temporal n'exercerait plus un rôle temporaire dans le stockage et la récupération de souvenirs mais un rôle permanent. Le LTI serait ainsi toujours impliqué dans la stabilisation et la récupération de souvenirs épisodiques (Frankland et Bontempi, 2005).

Le modèle HIPER (Hippocampal Encoding/Retrieval) suggère déjà une division rostrocaudale de l'hippocampe. L'encodage d'une nouvelle information serait assuré essentiellement par sa partie antérieure alors que la récupération de l'information dépendrait davantage de sa partie postérieure (Lepage et al, 1998).

Chacun de ces modèles théoriques souligne le rôle du lobe temporal interne dans toutes les étapes de mémorisation et son inscription au sein d'un vaste réseau fonctionnel. Ils laissent ainsi supposer que des modifications fonctionnelles et structurales mêmes minimales puissent perturber les processus de mémorisation à moyen et long terme.

### 3.2 Fonctions du circuit hippocampique tri synaptique

La région CA1 serait impliquée dans l'intégration d'input, la nouveauté et les processus de détection en inadéquation. Les études menées chez les rongeurs et les primates ont montré que les neurones CA1 exerçaient aussi un rôle crucial dans les processus de navigation (notion de carte cognitive) et de consolidation en mémoire spatiale allocentrique (position spatiale dans un environnement centré sur le monde). Une lésion isolée de CA1 chez le rat suffit à provoquer un trouble massif de la mémoire topographique (O'Keefe et Dostrovsky, 1971); (O'Keefe et Nadel, 1979); (Bartsch et al, 2010); (Bartsch et al, 2011). Chez l'homme la contribution précise des neurones CA1 dans la mémoire spatiale reste imprécise.

La région CA3 jouerait un rôle spécifique dans la détection de la non concordance objet-espace et dans l'élaboration de souvenirs flashes (souvenir très précis des circonstances dans lesquelles nous avons appris un événement public important) (Hasselmo, 2005). CA3 interviendrait également dans l'encodage et la récupération d'une nouvelle information spatiale à court terme (Gilbert et Kesner, 2006); (Hoge et Kesner, 2007); (Rolls et al, 2010). Les fonctions de CA3 sont surtout liées à ses étroites connexions avec les aires associatives et la région CA1.



### 3.3 Les structures impliquées dans la mémoire de reconnaissance

Aggleton et Brown proposent l'existence de deux circuits parallèles et indépendants impliquant le LTI et les structures diencephaliques. L'un centré sur le cortex perirhinal et connecté au noyau dorso-médian du thalamus et aux cortex frontaux aurait un rôle critique pour la familiarité ; l'autre centré sur l'hippocampe, le fornix, les noyaux antérieurs du thalamus, le cortex rétrosplénial et le cortex entorhinal serait crucial pour les processus de recollection (Brown et Aggleton, 2001); (Aggleton et Brown, 2006); (Brown et al, 2010); (Aggleton et Brown, 2012). Dans le modèle anatomo-fonctionnel hiérarchique, Mishkin et al, 1997, proposent de distinguer le substrat neural de la mémoire épisodique et de la recollection, qualifiée de mémoire contextualisée (*context-rich memories*) et pour laquelle le cortex hippocampique jouerait un rôle crucial, de la mémoire sémantique et de la familiarité, qualifiée de décontextualisée (*context-free memories*) et qui serait sous-tendue par les structures sous-hippocampiques. Les travaux issus d'une littérature récente tendent donc de plus en plus vers une segmentation des processus mnésiques et une relative division des structures anatomiques sous jacentes.

Il est aujourd'hui de plus en plus difficile de penser le lien entre structure cérébrale et fonction sans envisager ces structures au sein de réseaux cérébraux. Les études en IRMf de repos, grâce à l'étude de la connectivité fonctionnelle, ont permis une meilleure compréhension du rôle fonctionnel de ces réseaux mnésiques. Ces éléments seront abordés dans la discussion de ce travail.

## CHAPITRE 3: L'ICTUS AMNESIQUE

**1/ Généralités**1.1 Définition

L'ictus amnésique est un syndrome amnésique transitoire, sévère, global (antérograde et rétrograde), de survenue brutale et de résolution spontanée et totale en moins de 24 heures. Les symptômes durent en moyenne entre 6 et 10 heures (Bartsch et Butler, 2013).

Sa durée précise est difficile à définir car si l'heure de début des symptômes est en général facile à retrouver, il n'existe pas de critère formel pour déterminer avec précision la fin de l'épisode.

Les critères diagnostiques cliniques de l'ictus amnésique sont ceux définis par Hodges (Hodges et Warlow, 1990):

- Amnésie antérograde observée par un témoin,
- Absence d'altération de la conscience ou de perte d'identité,
- Dysfonctionnement cognitif limité à une amnésie,
- Absence de déficit neurologique focalisé ou d'argument pour une comitialité,
- Absence de traumatisme crânien,
- Résolution des symptômes en 24h,
- Existence possible de symptômes végétatifs.

Bien que la présence d'une amnésie rétrograde n'apparaisse pas dans ces critères, elle est presque toujours présente en phase ictale (Eustache et al, 1997); (Kapur et al, 1998); (Guillery-Girard et al, 2004).

Lorsque les symptômes présentés sont limités aux critères de définition clinique, le diagnostic peut être fait aisément, aucun examen complémentaire n'est alors recommandé. En cas de doute, l'IRM apportera des éléments pour confirmer le diagnostic (Bartsch et al, 2007). Ces critères vont permettre d'éliminer les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant un syndrome amnésique transitoire: accident ischémique transitoire (AIT) ou accident vasculaire cérébral (AVC), amnésie post traumatique, amnésie dissociative, intoxication aiguë,

hypoglycémie, comitialité temporale interne, encéphalite aiguë (Kopelman et al, 2002); (Pearce et Bogousslavsky, 2009); (Bartsch et Butler, 2013).

S'il s'agit d'un cas typique, aucun traitement spécifique n'est alors recommandé. Malgré la profondeur de l'atteinte mnésique, la résolution se fera progressivement sans séquelles à long terme. Les patients garderont ensuite une amnésie lacunaire de l'épisode et de la période qui l'a immédiatement précédée. La durée de cette amnésie lacunaire ne correspond donc pas nécessairement à la durée de l'ictus (Quinette et al, 2006).

## 1.2 Epidémiologie

L'incidence annuelle de l'ictus amnésique est de 3 à 8 cas pour 100000 habitants. Classiquement les patients ont entre 50 et 70 ans avec un pic de survenue entre 60 et 65 ans. L'ictus survient rarement avant 40 ans et après 80 ans. Dans la plupart des séries de cas aucune prédominance de sexe n'est rapportée (46.4% hommes 53.6% femmes  $p=0,49$  sur 1333 cas dans 52 études publiées) (Quinette, Guillery-Girard et al, 2006). La récurrence est peu fréquente, néanmoins 6 à 10 % des patients présenteront un deuxième épisode (Bartsch et Deuschl, 2010); (Bartsch et Butler, 2013)

## 1.3 Physiopathologie

Près de 25 ans après sa description clinique initiale l'étiologie du TGA reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la physiopathologie de l'ictus amnésique :

### - *Vasculaire ischémique (AIT, embolie paradoxale)*

L'hypothèse ischémique avait été évoquée devant le caractère brutal des symptômes et les anomalies visibles en imagerie de diffusion. Aucune étude à ce jour n'a montré d'association entre ictus et pathologie vasculaire athéromateuse ou cardioembolique. Les cohortes les plus récentes montrent que les patients ictus n'ont pas plus de facteurs de risque cardiovasculaire que la population générale et que le pronostic de ces patients est clairement différent de celui des patients post accident vasculaire (Romero et al, 2013); (Mangla et al, 2014). Certains auteurs ont proposé que l'ictus puisse se produire dans les suites d'une embolie paradoxale liée à la persistance d'un foramen ovale perméable. Cette étude ancienne (Klötzsch et al, 1996) n'a pas été confirmée depuis (Maalikjy Akkawi et al, 2003). Les travaux menés en neuro-

imagerie anatomique montrent que l'hypothèse d'une lésion ischémique est actuellement peu plausible (cf. études en neuro-imagerie détaillée ci-dessous dans le paragraphe 3.3) (Enzinger et al, 2008); (Toledo et al, 2008).

- *Incompétence de la valve de la veine jugulaire interne et augmentation de la pression veineuse cérébrale*

L'hypothèse d'une congestion veineuse repose sur l'apparition fréquente d'ictus dans les suites d'une manœuvre de Valsalva (44%) (Sander et Sander, 2005); (Chang et al, 2006 ) et l'existence d'une fréquence élevée (entre 40 et 85 %) d'incompétence de la valve de la veine jugulaire interne chez ces patients (Modabbernia et al, 2012) contre près de 20% dans la population générale (Lochner et al, 2013). En augmentant la pression intra thoracique, la manœuvre de Vasalva bloque l'écoulement de sang dans la veine cave supérieure et provoque une hyperpression dans le système jugulaire veineux. Les anomalies valvulaires jugulaires internes pourraient être responsables d'une anomalie du retour veineux dans les sinus intracrâniens secondairement responsable d'une ischémie veineuse hippocampique. Néanmoins les études les plus récentes ne sont pas parvenues à démontrer cette augmentation de la pression veineuse intracranienne chez les patients, même lors de mesures répétées concomitantes à une épreuve de Vasalva (Baracchini et al, 2012); (Lochner et al, 2013). Une étude, en doppler, montre que l'IVVJI serait plus fréquente dans les cas d'ictus précédés d'un effort de Vasalva (Sander et al, 2000). Ces données laissent supposer l'existence de plusieurs physiopathologies différentes.

- *Dépression corticale envahissante comme décrit dans l'aura migraineuse*

Une étude récente (Lin et al, 2014) expose les résultats d'une cohorte longitudinale de 150 000 patients migraineux suivis pendant 3 ans en moyenne. 8 patients sur 100 000 ont présenté un ictus sur les 3 ans contre 3 dans une population contrôle appariée. Aucune différence n'est retrouvée entre migraineux avec et sans aura. Le risque de présenter un ictus apparaît majoré chez les femmes migraineuses entre 40 et 60 ans.

Les données épidémiologiques actuelles supportent le fait que l'incidence de la migraine augmente chez les patients ictus (Dalla Volta et al, 2014). Mais la survenue de l'ictus survient le plus souvent en dehors de toute recrudescence migraineuse récente, et en dehors de toute autre aura.

Deux mécanismes physiopathologiques sont proposés pour expliquer le lien entre migraine et ictus. L'hypothèse d'une dépression corticale envahissante hippocampique qui agirait comme un trigger responsable d'une vasoconstriction, occasionnant un stress métabolique transitoire à l'origine d'un dysfonctionnement hippocampique (Caplan et al, 2010). Bien que jamais démontrée chez l'homme, 2 études réalisées chez l'animal montrent la possibilité d'une DCS hippocampique (Wernsmann et al, 2006); (Maneepark et al, 2012). La seconde hypothèse est celle d'une augmentation de la pression veineuse intracrânienne. Il semble en effet que les patients migraineux aient un défaut de vasodilatation veineuse et une augmentation du flux veineux dans la veine jugulaire interne pendant les crises de migraines (Chung et al, 2010). Ils auraient donc un risque théorique majoré de présenter une congestion veineuse après un effort de Vasalva. Une étude rétrospective portant sur 8821 cas, rapporte 6 cas de TGA au cours d'une crise de migraine apparaissant chaque fois après un effort de vomissement.

- *Comitialité*

L'épilepsie apparaît aujourd'hui plus clairement comme un diagnostic différentiel. En dépit de la description d'anomalies épileptiques au décours de l'épisode ictal chez près de 20% des patients dans certaines études anciennes, les études menées actuellement précisent la nature non spécifique de ces anomalies et l'importance de différencier ictus amnésique et épilepsie du lobe temporal interne (Brigo et al, 2014); (Know et al, 2014). « Le syndrome d'amnésie épileptique transitoire », entité clinique au sein des épilepsies du lobe temporal se distingue de l'ictus par sa durée brève, et son caractère répété à intervalles rapprochés.

- *Phénomène de vulnérabilité hippocampique au glutamate* (Cf paragraphe 3.3)

- *Origine psychogène*

Grâce au développement des techniques de neuroimagerie, cette hypothèse est aujourd'hui écartée.

Le mécanisme physiopathologique de l'ictus amnésique reste aujourd'hui inconnu, bien que les hypothèses épileptiques et psychogènes semblent aujourd'hui écartées. Il est aujourd'hui supposé que l'incapacité d'encoder, de stocker et de rappeler une information en mémoire à long terme serait liée à un dysfonctionnement transitoire du lobe temporal interne possiblement dans les suites d'un trigger qui reste à identifier (Bartsch et Butler, 2013). Nous

supposons que derrière une présentation clinique similaire se cachent possiblement des physiopathologies différentes responsables d'une atteinte fonctionnelle neuronale similaire.

#### 1.4 Terrain et facteurs déclenchants

Un facteur déclenchant pourra être retrouvé chez 50 à 90 % des patients. En effet, un choc émotionnel, un effort physique intense, un contact avec l'eau froide, un changement de température, une douleur aiguë ou une activité sexuelle sont aujourd'hui clairement identifiés comme de possibles facteurs favorisant d'ictus amnésiques (Quinette, Guillery-Girard et al, 2006); (Owen et al, 2007). Les 3 premiers sont les plus fréquents et surviennent le plus souvent dans les heures qui précèdent le début de l'ictus. Ils sont en général regroupés en 2 catégories: physiques et psychologiques. L'association de ces différents facteurs rend leur distinction parfois délicate (Quinette, Guillery-Girard et al, 2006).

Une majoration de l'anxiété dans les semaines précédant l'ictus, liée à des conflits domestiques ou au travail, des problèmes de santé ou des préoccupations financières, est fréquente. Une réunion familiale les jours précédents est également un élément fréquemment retrouvé qui contribuerait à un état de « surmenage » souvent rapporté par les patients (Quinette, Guillery-Girard et al, 2006). Il semblerait qu'en fonction des séries 20 à 40 % des patients rapportent une histoire d'anxiété ou de dépression passée, et jusqu'à 82% auraient déjà présenté des conduites d'évitement (conduites contraphobiques) face à certaines situations (Inzitari et al, 1997). Dans la série de Quinette et al en 2006 ; sur 142 patients, 35% des patients présentaient au moins une des caractéristiques suivantes: trouble de la personnalité, profil anxio-dépressif, instabilité émotionnelle (DSM IV). Ceci suggère que l'ictus surviendrait chez des gens particulièrement sensibles au stress émotionnel.

En phase ictale les patients présentent un niveau d'anxiété et de dépression plus élevé comparativement à des sujets contrôles appariés. La modification de leur état émotionnel semble corrélée au trouble mnésique antérograde (Noël et al, 2008, 2015).

Une association forte entre le sexe, le profil de personnalité et les facteurs déclenchants a été identifiée. Un événement déclenchant de nature émotionnelle serait plus fréquent chez les femmes et souvent associé à un terrain psychologique particulier. A contrario chez l'homme le facteur déclenchant serait davantage de nature physique et non associé à un trouble de la personnalité sous-jacent (Quinette et al, 2006).

Pendant longtemps, l'ictus a été décrit exclusivement comme un trouble de la mémoire, mais un nombre croissant d'études montre que les facteurs émotionnels et psychologiques sont présents à différents moments de l'ictus. Comme nous l'avons vu précédemment, ces facteurs semblent jouer un rôle dans son déclenchement, au moins pour un sous-groupe de patients, qualifiés « d'ictus émotionnels » (Quinette et al, 2015).

## **2/ Aspects neuropsychologiques au cours de l'ictus amnésique**

### 2.1 Présentation clinique en phase ictale

#### 2.1.1 Mémoire antérograde

Le patient se présente en phase per-ictale avec un défaut massif d'encodage et de stockage de l'information qui se manifeste par un oubli à mesure et des questions itératives. Ces difficultés sont majeures en mémoire épisodique, c'est-à-dire pour accéder à des expériences personnelles passées, en cours ou à venir (Comment suis-je venu à l'hôpital, Qu'est-ce que j'ai mangé ce matin, Qu'est-ce que je devais faire aujourd'hui, etc.) (Jäger et al, 2009). Les tests neuropsychologiques classiques évaluant la mémoire antérograde réalisés en phase per-ictale confirment l'impression clinique (Guillery et al, 2002); (Bartsch et al, 2010). Les performances visuelles et verbales des patients sont très altérées. Il n'existe pas de sensibilité à l'indicage. La mémoire antérograde est classiquement plus altérée que la mémoire rétrograde (Guillery-Girard et al, 2004) ; (Bartsch et al, 2011).

#### 2.1.2 Mémoire rétrograde

Les patients en phase ictale vont présenter une amnésie rétrograde liée à un trouble transitoire de la récupération de l'information épisodique (Eustache et al, 1997); (Kapur et al, 1998); (Guillery-Girard et al, 2004). L'importance de cette amnésie connaît de grandes variations interindividuelles. Certains patients vont avoir des difficultés pour rappeler des informations épisodiques ayant eu lieu quelques heures, jours ou années avant l'épisode d'ictus amnésique. L'ampleur de cette amnésie pourrait s'étendre chez certains patients sur plusieurs périodes de vie jusqu'à 30 à 40 ans en arrière (Bartsch et al, 2011). Cette amnésie rétrograde peut être globale ou seulement partielle et n'intéresser qu'un champ mnésique particulier. Les connaissances sémantiques rétrogrades (épreuve de fluences autobiographiques) semblent en

revanche majoritairement préservées (Guillery-Girard et al, 2004).

### 2.1.3 Mémoire de reconnaissance

Peu d'études se sont intéressées à l'étude de la mémoire de reconnaissance au cours de l'ictus amnésique. Ces études montrent une altération des mécanismes de recollection et de la familiarité en phase aiguë chez les patients. La récupération de la familiarité serait complète en phase post aiguë (7 à 19 jours plus tard), alors que les mécanismes de recollection resteraient altérés à distance comparativement au groupe des contrôles (Noël et al, 2008); (Jäger et al, 2009); (Thoma et al, 2010).

Des résultats similaires ont été mis en évidence à l'aide de paradigmes de type R/K : « Remember » (assimilable à de la recollection) / « Know » (proche de la familiarité) (Guillery-Girard et al, 2006).

### 2.1.4 Autres fonctions cognitives

Le respect des autres fonctions cognitives « extra mnésiques » fait partie des critères diagnostiques de Hodges (Hodges et Warlow, 1990). En effet les fonctions exécutives élémentaires (planification, stratégie, flexibilité, capacités d'abstraction et de raisonnement), les fonctions attentionnelles, le langage, les praxies, et les capacités visuo-constructives sont préservés dans la majorité des séries publiées (Hodges, 1994); (Eustache et al, 1997); (Kapur et al, 1998); (Quinette et al, 2003). Néanmoins certaines études contradictoires montrent qu'en réalité il existerait une altération des fonctions exécutives en phase per-ictale masquée par l'ampleur du trouble mnésique antérograde (Jäger et al, 2009).

La mémoire sémantique et la mémoire procédurale semblent préservées. Les patients garderaient même des capacités d'apprentissage en mémoire sémantique en phase ictale malgré leurs difficultés en mémoire épisodique (Guillery et al, 2001). Ces données sont intéressantes car elles suggèrent l'existence de mécanismes distincts d'apprentissage mnésique au moins partiellement indépendants. La mémoire de travail et la mémoire visuo-spatiale peuvent parfois être partiellement altérées (Quinette et al, 2006); (Bartsch et Deuschl, 2010).

## 2.2 Phase post ictale et dynamique de récupération



La récupération de l'amnésie rétrograde au décours de la période ictale précéderait celle de l'amnésie antérograde et se ferait de façon graduelle selon une dynamique qui reste à préciser (Guillery-Girard et al, 2004). Même si l'amnésie massive semble récupérer rapidement en 24h, il semblerait que les patients gardent une discrète diminution des performances cognitives détectable grâce à des tests neuropsychologiques subtils réalisés en phase post aiguë (quelques jours après l'épisode) (Jäger et al, 2009).

Le délai exact de récupération complète reste donc imprécis même si celle-ci est obtenue chez tous les patients (Bartsch et al, 2007).

Une plainte subjective à type de fatigue, irritabilité ou anxiété pourra persister plusieurs jours après l'épisode. Ces difficultés d'ordre psycho-émotionnel pourraient retentir sur les processus de récupération de l'information au décours de la période ictale chez certains patients (Noël et al, 2008, 2011).

Les performances neuropsychologiques en phase ictale suggèrent l'existence d'un dysfonctionnement dans les régions frontales (trouble de la mémoire épisodique rétrograde), et sous hippocampiques (altération des processus de reconnaissance). Nous avons donc déjà plusieurs raisons de penser que le dysfonctionnement temporal interne s'étend bien au delà des structures hippocampiques (Guillery et al, 2002); (LaBar et al, 2002).

### **3/ L'ictus amnésique en imagerie structurale**

L'IRM structurale grâce à des séquences et des conditions de réalisation spécifiques permet de mettre en évidence des lésions au sein du sous champ hippocampique CA1 au décours de l'ictus amnésique.

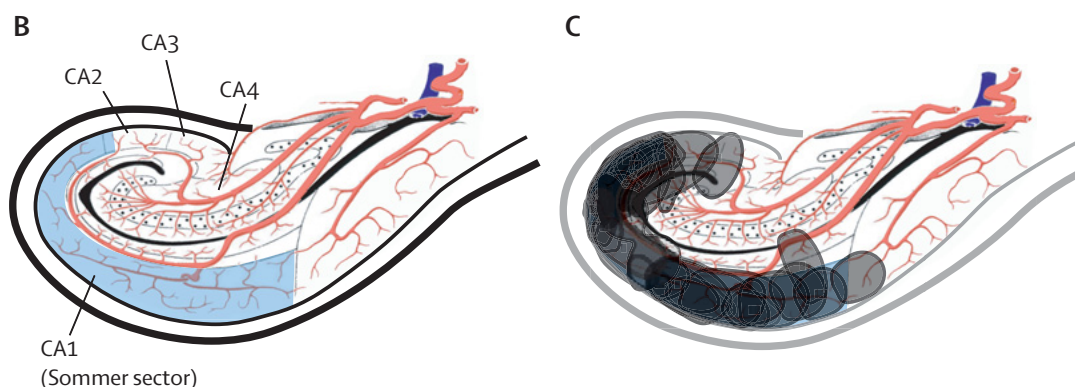
#### 3.1 Les techniques d'IRM structurales utilisées

De nombreux travaux ont permis d'améliorer la détection de ces lésions en IRM structurale. Les machines 3 Tesla semblent aujourd'hui bien supérieures aux IRM 1,5 Tesla quant à la visibilité de ces lésions. Les séquences de diffusion avec une épaisseur de coupe fine de 2 à 3 mm, et des valeurs de b 2000 ou 3000 semblent les plus adaptées à la détection des lésions hippocampiques. Le taux de détection des lésions s'élève à 88% à 72h avec ce type de

séquences. La réalisation de coupes transversales et coronales en séquences de diffusion et T2 permettent de préciser leur localisation anatomique (Weon et al, 2008); (Ahn et al, 2011); (Choi et al, 2012); (Ryoo et al, 2012).

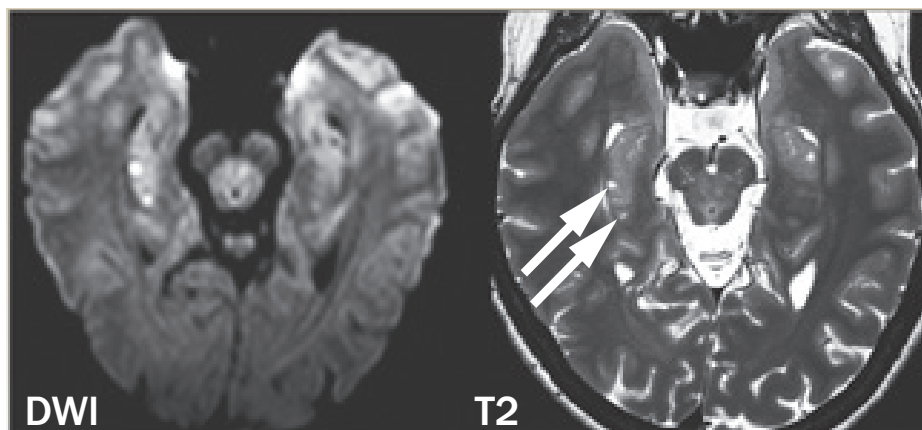
### 3.2 Ictus amnésique et lésions spécifiques en IRM structurale

Le site préférentiel des lésions se situe sur la partie CA1 de l'hippocampe. Ces lésions mesurent entre 1 et 5 mm, et peuvent être uni ou bilatérales. Elles apparaissent en hypersignal sur les séquences en diffusion (DWI) et sont détectées pour la plupart dans une fenêtre allant de 48 à 72h après le début de l'ictus (Cianfoni et al, 2005); (Bartsch et al, 2006); (Lee et al, 2007); (Alberici et al, 2008). Typiquement on ne retrouve pas de lésion extra hippocampique.



**Figure 4 :** (B) Coupe anatomique illustrant les différents sous champs hippocampiques, (C) Distribution des lésions en Diffusion/T2 : localisées dans le champ CA1 (Bartsch et al, 2010).

Une étude récente témoigne de l'intérêt de répéter l'IRM à 72h si celle-ci est négative à 24h (Ryoo et al, 2012). Les différentes études révèlent une disparition complète des lésions en IRM dans les 14 jours après l'épisode. L'IRM réalisée à 3 mois ne retrouve aucune séquelle (Bartsch et al, 2007); (Uttner et al, 2012).



**Figure 5:** IRM encéphalique (Diffusion, T2) réalisée entre 24 et 72h après le début de l'ictus: lésions en hypersignal dans la région CA1 de l'hippocampe droit (Bartsch et Butler, 2013)

Il n'existe pas de différence clinique en phase ictale en fonction de l'existence ou non d'une lésion objectivée en IRM structurale (Agosti et al, 2008); (Uttner et al, 2012). Par contre, il semble exister une corrélation entre les données de l'évaluation neuropsychologique en phase per ictale et la localisation anatomique des lésions en IRM. Une lésion hippocampique gauche serait plutôt associée à un trouble isolé de la mémoire verbale alors qu'une lésion droite correspondrait à un trouble de la mémoire verbale et visuo-spatiale (Bartsch et al, 2006, 2010). Les patients présentent un déficit important en terme d'apprentissage spatial. Il semblerait que la taille de la lésion et la durée de l'ictus soient corrélées à l'ampleur de ce déficit en phase ictale (Bartsch et al, 2010). Ces données observées au cours de l'ictus amnésique constituent une avancée majeure concernant le rôle des neurones CA1 chez l'homme.

### 3.3 Apport de l'imagerie structurale dans la compréhension de la physiopathologie de l'ictus amnésique

Une étude en spectro-IRM hippocampique montre la présence à 24-72h d'un pic de lactate (marqueur de glycolyse anaérobie) chez 75% des patients ayant une lésion positive en diffusion. Ce pic de lactate disparaît lors du contrôle entre 2 et 5 mois. Aucune modification des marqueurs métaboliques neuronaux à long terme (NNA, créatine) n'est rapportée (Bartsch et al, 2008). La glycolyse anaérobie en réponse à une agression cellulaire de la zone CA1 pourrait être un corrélat métabolique aux modifications observées en imagerie de diffusion. L'ictus amnésique serait ainsi lié à une perturbation métabolique aiguë transitoire intéressant

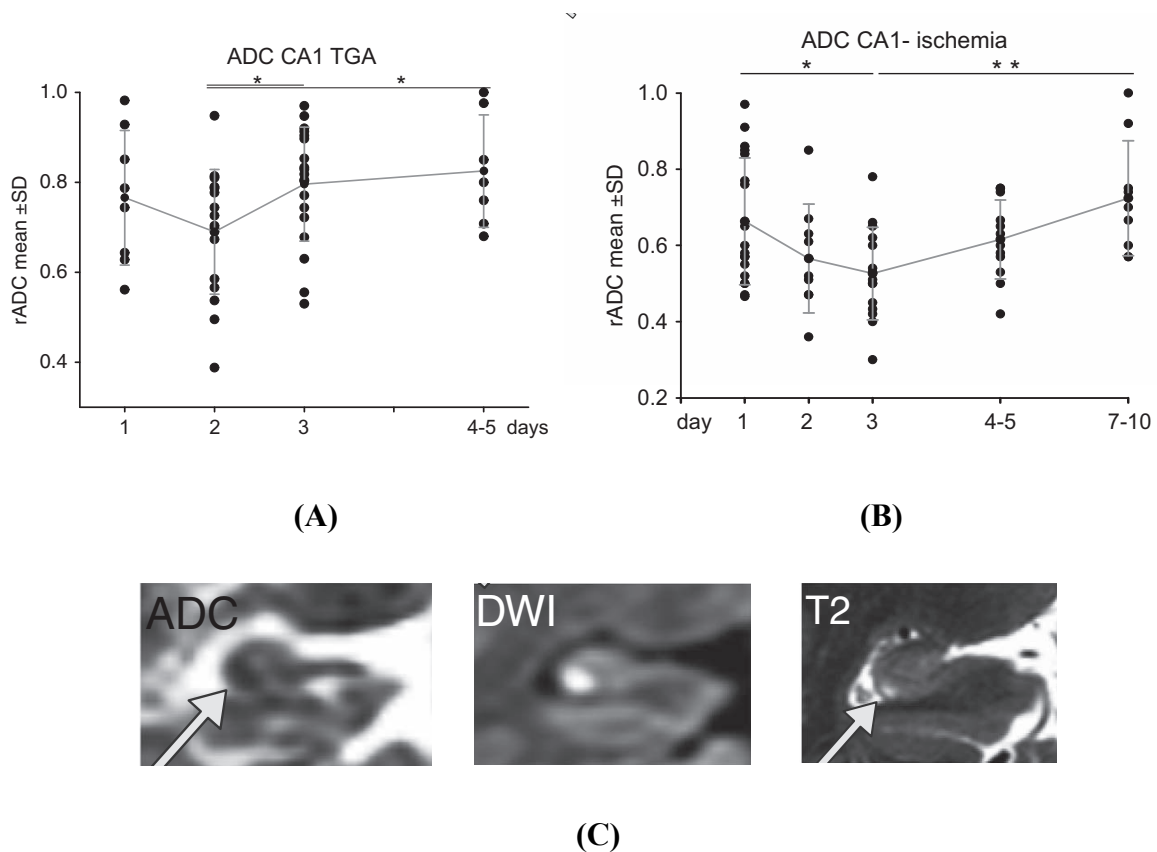
une zone particulièrement sensible au stress métabolique et oxydatif : le cortex hippocampique CA1.

L'absence de modification du NAA au cours de l'ictus suggère donc l'absence de modifications structurelles contrairement à ce qui a pu être observé dans l'ischémie cérébrale. Aucune information concernant le taux de glutamate n'est disponible dans cette étude car il s'agissait d'un TE long (144 msec) n'offrant pas la possibilité de le mesurer. Une augmentation du taux de glutamate a été décrite précédemment dans l'aura migraineuse (Gorji et al, 2001). Les études à venir pourraient ainsi s'intéresser à l'étude d'autres marqueurs en spectro IRM afin de préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués (Quinette et al, 2015).

Les différentes études montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre les anomalies hippocampiques en diffusion et la présence d'anomalies en IRM de perfusion, la présence de sténoses artérielles, de facteurs de risque cardiovasculaire ou de pathologie cardiaque sous jacente (Enzinger et al, 2008); (Toledo et al, 2008). Cette absence de corrélation ainsi que la cinétique d'apparition des lésions rend l'hypothèse d'une étiologie ischémique extrêmement peu probable. Les séquences en diffusion sont en effet très sensibles aux phénomènes ischémiques mais non spécifiques. La présence d'un oedème cytotoxique (hypersignal en diffusion et hyposignal en ADC) a pu être observée dans d'autres troubles tels que l'hypoglycémie, la dépression corticale envahissante (*phénomène d'aura migraineuse*) ou les crises d'épilepsie (Fisher et Albers, 1999). Ainsi, les analyses en imagerie de diffusion sont loin d'être concluantes sur la nature du mécanisme physiopathologique impliqué dans l'ictus amnésique (Quinette et al, 2006).

Une étude récente (Barstch et al, 2015) s'est attachée à comparer l'évolution de lésions en IRM de diffusion dans 4 groupes de patients (ischémies hippocampiques (n = 53), encéphalites limbiques (n = 30), status épilepticus (n = 17), et ictus amnésiques (n = 53)). Cette étude montre une atteinte préférentielle de CA1, quelque soit le type de mécanisme mis en jeu confirmant une vulnérabilité de ces neurones CA1 dans les suites d'une agression cérébrale aiguë. Les valeurs ADC sont à leur minimum **entre 24 à 72 heures** après le début des symptômes quelque soit l'étiologie et le retour à la normale est obtenu dans un délai de 10 jours. Cette dynamique temporelle des modifications de la cartographie ADC rejoint celle de « la mort neuronale retardée » décrite entre 48h et 72h dans les modèles murins. La « phase aiguë » (à diffusion restreinte) est caractérisée par un œdème cytotoxique, la « phase subaiguë » (augmentation de l'ADC) correspond à un oedème vasogénique. La « phase

chronique » montre des valeurs ADC élevées indiquant un oedème vasogénique ou une gliose. Cette étude montre une évolution plutôt uniforme à travers le temps des lésions en diffusion CA1, suggérant ainsi que la cascade physiopathologique finale soit indépendante de la nature de l'impact neuronal initial. En revanche, les modifications induites par l'ischémie dans le secteur CA1 montrent une réduction plus importante de la cartographie ADC comparée aux autres étiologies suggérant une plus grande altération du métabolisme cellulaire dans ce groupe patients.



**Figure 6:** Cinétiques des cartographies ADC (Bartsch et al, 2015) (\* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ )

- (A) Cinétique de la cartographie ADC (dans CA1) au cours de l'ictus amnésique
- (B) Cinétique de la cartographie ADC (dans CA1) au cours d'un AVC hippocampique
- (C) à gauche cartographie ADC, au centre séquence de Diffusion et à droite séquence T2 montrant la lésion typique décrite au cours de l'ictus amnésique.

L'imagerie topographique pointe très clairement vers un dysfonctionnement de CA1, une région relativement circonscrite de l'hippocampe (Zola-Morgan et al, 1986); (Rempel-Clower et al, 1996); (Rolls et al, 2010). La cascade cellulaire conduisant de l'agression (ischémie, hypoglycémie, stress oxydatif, anoxie) jusqu'au dommage cellulaire CA1 est peu connue.

Mais cette sensibilité sélective pourrait dépendre de phénomènes d'excitabilité neuronale médiés par des agents calciques et glutamatergiques au moins en partie génétiquement déterminée. Les techniques d'imagerie IRM multimodales avec analyses de spectroscopie offrent aujourd'hui la possibilité d'étudier la réponse cellulaire à une agression hippocampique aiguë.

#### **4/ L'ictus amnésique en imagerie fonctionnelle: PET/SPECT au repos**

Dans les années 1990, des études en SPECT ou PET FDG ont été réalisées dans ce cadre nosologique. Leurs résultats sont discordants et difficilement synthétisables. Il est retrouvé une hypoperfusion/métabolisme temporo-mésiale isolée ou associée à une modification (hypo ou hyperperfusion/métabolisme) du débit sanguin cérébral en région thalamique, préfrontale, frontale, amygdalienne, striatale, cérébelleuse, occipitale, pré et post centrale (Fujii et al, 1989); (Stillhard et al, 1990); (Evans et al, 1993); (Eustache et al, 1997); (Warren et al, 2000).

Des études plus récentes rapportent la présence d'un hypométabolisme global ou encore de façon paradoxale l'absence d'hypométabolisme temporo-mésial (Yamane et al, 2008); (Chung et al, 2009). La dernière étude publiée en SPECT porte sur cinq patients, et met en évidence une hypoperfusion cérébelleuse vermienne chez chacun des patients dans les 24 premières heures suivant le début de l'ictus (Yang et al, 2009). Une étude récente a été menée sur 37 patients avec réalisation d'une imagerie SPECT dans les 7 jours suivant l'ictus amnésique. Tous avaient au moins une lésion en diffusion classée en fonction de sa localisation (tête, corps, queue). Les auteurs montrent l'existence d'une correspondance entre une localisation antérieure de la lésion et une hypo perfusion dans les régions temporales et frontales antérieures et entre des lésions plus postérieures et une hypo perfusion dans les régions temporales postérieures, pariétales et occipitales (Park et al, 2013). Ces données vont dans le sens de l'existence d'une dichotomie antéro-postérieure au sein du lobe temporal interne et d'une altération d'un vaste réseau fonctionnel.

L'hétérogénéité des résultats obtenus dans ces différentes études est probablement d'origine méthodologique (critères d'inclusion, type d'imagerie, paramètres d'acquisition, faible résolution spatiale de l'imagerie par émission de positons en particulier dans les régions temporales internes, délai de réalisation par rapport à l'ictus amnésique).

## 5/ L'ictus amnésique en IRM de perfusion

Une seule étude récente publiée par Föster et al en 2015 a étudié la perfusion cérébrale en IRM à notre connaissance. Une IRM de perfusion a été réalisée chez 5 patients dans les 7 premières heures du début des symptômes. Les analyses visuelles individuelles après reconstruction n'ont pas permis de retrouver d'anomalie. Les analyses menées au niveau du groupe montrent une diminution significative du débit sanguin cérébral et du volume sanguin cérébral dans les 2 hippocampes, et des structures sous corticales appartenant au circuit de Papez. Cette étude, bien que limitée compte tenu du petit nombre de patients, souligne à nouveau la présence de modifications fonctionnelles étendues au delà des structures temporales internes.

## 6/ L'ictus amnésique en imagerie fonctionnelle: IRM fonctionnelle

### 6.1 Généralité sur la connectivité cérébrale fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle (CF) avait été définie par Friston en 1993 comme « un ensemble de corrélations temporelles entre des structures cérébrales distantes au sein d'un réseau ». L'IRM fonctionnelle constitue aujourd'hui un des moyens d'études privilégiés de la connectivité fonctionnelle in vivo.

#### 6.1.1 Principes de l'IRM fonctionnelle

Il s'agit d'une technique d'imagerie non invasive, non irradiante et d'acquisition rapide. Elle présente une résolution spatiale de l'ordre du mm, et permet le couplage d'une étude à la fois structurale et fonctionnelle (Greicius et al, 2009a); (Fox et Greicius, 2010). Elle repose sur un principe fondamental, l'existence d'une corrélation entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral régional. Les fluctuations du taux de désoxyhémoglobine sanguin (globules rouges désoxygénés par les tissus) vont être mesurées au travers du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependant). Ces oscillations du signal BOLD vont donc survenir de façon synchrone, et osciller au même rythme et au même moment entre deux aires cérébrales spécialisées au sein d'un réseau de connectivité fonctionnelle. Ces corrélations pourront être mesurées au repos (fluctuations spontanées) ou lors d'une tâche spécifique d'activation.

### 6.1.2 Principes de l'IRM fonctionnelle d'activation

La majorité des travaux en neuroscience s'était initialement focalisée sur l'étude des activations cérébrales en IRMf fondées sur la comparaison des modulations du signal BOLD entre un état dit « actif » dans lequel le cerveau est sollicité pour accomplir une tâche expérimentale et un état dans lequel le cerveau est maintenu dans un état neutre ou impliqué dans une autre tâche. Le session de repos était donc historiquement utilisée comme un état de contrôle en imagerie d'activation (méthodes soustractives) pour mesurer l'activité effective liée à la tâche (Bandettini et al, 1992). Les tâches expérimentales, qu'elles soient cognitives ou motrices, suivent en général un paradigme d'activation de type « block design » ou « event design ». Les fluctuations spontanées du signal BOLD ont d'abord été considérées comme du bruit physiologique aléatoire, observé durant les conditions contrôles des paradigmes d'IRMf d'activation, avant qu'une véritable organisation de l'activité cérébrale spontanée soit découverte. En recherchant une activation, de façon inattendue, des phénomènes de désactivation ont été observés (Gusnard et Raiche. 2001); (McKiernan et al, 2003). Le signal mesuré dans certaines régions cérébrales était moins important lors de la réalisation de tâches expérimentales que lors du repos. En d'autres termes, ces régions cérébrales avaient tendance à se désactiver lorsque le sujet passait de l'état de repos, peu contraint par l'environnement, à la résolution de la tâche expérimentale, plus coûteuse en termes d'effort cognitif (Mével et al, 2010). La découverte de ce phénomène de désactivation a constitué une avancée majeure et a permis de reconsidérer ce « bruit physiologique » et d'envisager l'existence d'une activité intrinsèque du cerveau au repos.

### 6.1.3 La connectivité fonctionnelle au repos

En situation expérimentale lors de la réalisation d'une séquence d'IRMf en condition de repos, il est demandé au sujet de rester au repos, sans dormir, et de ne penser à rien pendant un temps relativement court, de l'ordre de 5 à 10 minutes. Durant cet état d'éveil calme, les sujets ont des pensées indépendantes de stimulus. (Greicius et al, 2003); (De Luca et al, 2005); (Fukunaga et al, 2008).

La connectivité fonctionnelle existe donc au repos en l'absence de tâche cognitive ou sensori-motrice. Il existe en effet des fluctuations spontanées basses fréquences (0,01 à 0,1 Hz) du signal BOLD corrélées dans le temps et l'espace entre des aires cérébrales spécialisées



correspondant à l'architecture du fonctionnement cérébral au repos. Ces variations augmentent de moins de 5% lors de l'exécution d'une tâche par rapport à l'état basal de repos. Cette variation minimale en terme d'analyse de CF constitue un argument de poids pour justifier l'intérêt d'étudier la connectivité fonctionnelle au repos (Biswal et al, 1995) ; (Krüger et Glover, 2001); (Fox et al, 2005); (Buckner et al, 2008); (Biswal et al, 2010).

Il convient de distinguer :

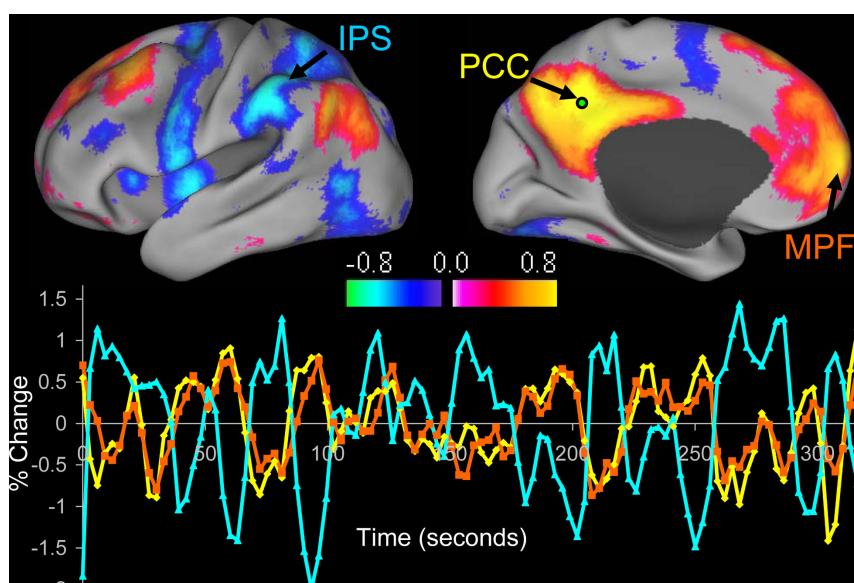
- les réseaux cérébraux au repos ou *Resting State Networks (RSN)*

Les réseaux cérébraux au repos sont constitués d'aires cérébrales spécialisées ayant des propriétés fonctionnelles proches et exprimant des fluctuations cohérentes spontanées du signal BOLD au repos. Ces réseaux sont reproductibles d'un individu à l'autre dans les mêmes conditions de repos. Leur nombre est variable selon les études (2, 4, 8 jusqu'à 30) comme par exemple le réseau moteur, le réseau visuel primaire, le réseau du langage, le réseau de l'attention, le réseau de la mémoire épisodique, et le réseau de l'anxiété au repos.

Ces réseaux au repos sont en réalité tout à fait superposables à ceux mis en évidence en IRMf d'activation. Ces réseaux seraient activés au repos à minima de façon à être « prêts à agir » afin d'augmenter les ressources disponibles lors de la réalisation effective d'une tâche. (Biswal et al, 1995); (Damoiseaux et al, 2006); (Fukunaga et al, 2006); (Grady et al, 2006); (Svoboda et al, 2006); (Horovitz et al, 2008); (Greicius et al, 2008); (Chen et al, 2008); (Shehzad et al, 2009); (Grady et al, 2010); (Zuo et al, 2010); (Van den Heuvel et al, 2010); (Mével et al, 2013); (Filippi et al, 2013).

- le réseau cérébral par défaut (RD) ou *Default Mode Network (DMN)*

Le DMN est formé par des régions cérébrales bien identifiées qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis et qui se désactivent lors d'une tâche. Le DMN serait ainsi le reflet de l'activité fonctionnelle intrinsèque du cerveau au repos. Il est aujourd'hui considéré comme un réseau central dans l'organisation du fonctionnement cérébral (Greicius et al., 2003); (McKiernan et al, 2003); (Buckner et al, 2005); (Buckner et al, 2009); (Mével et al, 2010).



**Figure 7:** Corrélations et anti corrélations avec le DMN (Fox et al, 2005)

En bleu les régions négativement corrélées avec le Cortex Cingulaire Postérieur (PCC) une des « régions clés » du DMN. En orange les régions corrélées positivement avec le PCC.  
IPS : sillon intra pariétal, MPF : cortex préfrontal médial

En raison de l'absence de réalisation de tâche cognitive, sa simplicité rend l'étude de ces réseaux en condition de repos aujourd'hui de plus en plus utilisée en recherche clinique (Fox et al, 2005, 2010).

## 6.2 Etudes en IRM fonctionnelle d'activation au cours de l'ictus amnésique

Il existe dans la littérature 2 études en IRM fonctionnelle d'activation réalisées au cours d'un ictus amnésique. La première porte sur un seul patient comparé à 3 sujets contrôles. L'IRMf est réalisée lors d'une épreuve de mémoire visuelle à 6 heures puis à 7 mois du début de l'épisode ictal. A la phase aiguë (6h) il existe un défaut d'activation des lobes temporaux et une hyperactivité des aires frontopariétales chez les patients versus les sujets contrôles. Ces régions frontopariétales sont connues pour être impliquées dans les processus attentionnels, la mémoire de travail et les stratégies d'encodage en mémoire visuospatiale. Les auteurs interprètent cette hyperactivation comme un mécanisme compensatoire caractérisé par un recrutement augmenté mais inefficace de ces régions en raison du dysfonctionnement des structures temporales internes avec qui elles sont habituellement en interaction. A 7 mois lors

de la réalisation de cette même tâche cognitive on retrouve chez le patient une activation isolée des lobes temporaux semblable à celle des sujets contrôles (LaBar et al, 2002).

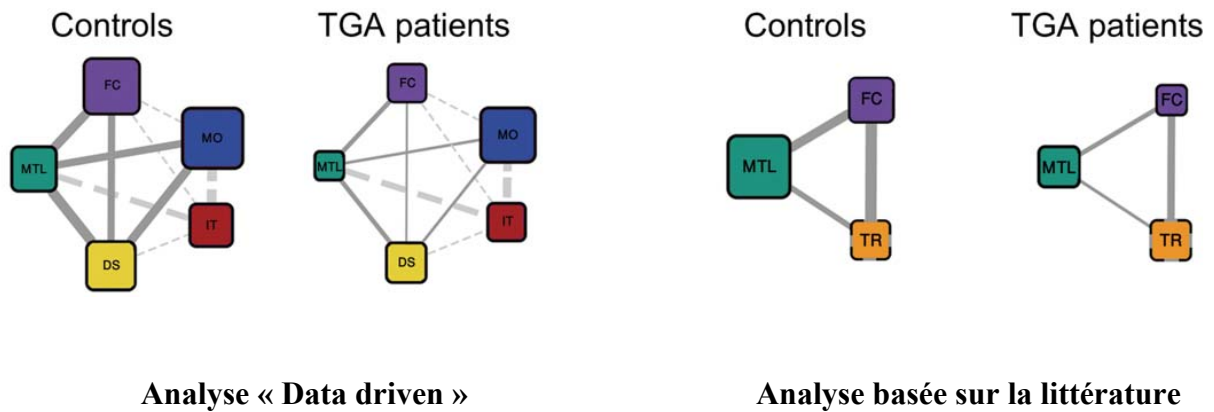
La deuxième porte également sur l'étude d'un seul patient comparé à 5 sujets contrôles. L'IRMf est réalisée lors de tâches d'encodage et de reconnaissance de scènes visuelles en phase per et post-ictale (3 mois). On retrouve un défaut d'activation des lobes temporaux en phase per-ictale chez le patient lors de la réalisation des 2 tâches cognitives. En phase post aiguë, l'IRMf met en évidence une hyperactivation para-hippocampique et du gyrus fusiforme bilatérale lors des tâches d'encodage et une hyperactivité unilatérale droite de ces mêmes régions lors des tâches de reconnaissance. Ces résultats à 3 mois rejoignent ceux obtenus chez les sujets contrôles (Westmacott et al, 2008).

Ces études permettent de confirmer l'implication du lobe temporal interne dans ce processus pathologique sans apporter d'élément de réponse sur des aires à distance désactivées pouvant expliquer l'importance de l'altération mnésique observée.

### 6.3 IRM fonctionnelle de repos et ictus amnésique

Une seule étude récente publiée par Peer et al, 2014 s'est attachée à étudier la connectivité fonctionnelle au repos au cours de l'ictus amnésique. Une IRMf de repos a été réalisée chez 12 patients âgés en moyenne de 62 ans dans les 14 premières heures de leur ictus amnésique: 5 patients ont bénéficié de cette IRM en phase ictale, et 7 en phase post ictale (définie par l'absence de questionnement itératif et de désorientation temporo spatiale). Le design de l'étude de Peer ne prévoyait pas la réalisation d'une évaluation neuropsychologique chez les patients. Ce choix, réalisé probablement dans le but d'accélérer le délai de réalisation des IRM, a pour inconvénient de ne pas permettre une analyse de corrélation entre connectivité fonctionnelle et fonctions mnésiques.

Les auteurs montrent une diminution significative de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire épisodique dans le groupe patients (n=12) comparativement au groupe contrôles apparié (n=17). Cette perturbation est d'autant plus grande que l'IRM est réalisée rapidement après le début des symptômes (phase ictale). D'autre part cette étude montre que l'altération de la CF au repos n'est pas simplement unilatérale comme le voudrait la localisation anatomique de la lésion en diffusion, mais bilatérale et réversible après récupération chez 5 patients (2 à 9 mois plus tard).



**Figure 8 : Comparaison du Réseau de la mémoire épisodique entre patients et contrôles.** Utilisation de deux méthodes distinctes d'analyse (*Peer et al. 2014*). Chaque carré représente une région cérébrale. La largeur de la ligne représente la force de la connectivité entre deux régions cérébrales (« inter-région ») et la taille du carré représente la force de la connectivité au sein de chaque région. Les différences significatives entre patients (TGA) et contrôles sont marquées par des lignes en pointillés. On remarque ainsi la présence d'une large perturbation au sein du réseau de la mémoire épisodique quelque soit la méthode employée. (FC= Région fronto cingulaire, MTL= Région temporelle médiale, DS= Structures profondes, MO= Région médiale occipitale, IT= Région temporelle inférieure, TR= Région frontale inférieure).

---

**PARTIE 2: ETUDE EXPERIMENTALE**

---

**CHAPITRE 1: PROBLEMATIQUE, HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE****1/ Problématique et cadre de la recherche**

L'ictus amnésique est caractérisé par l'installation aiguë d'un trouble de la mémoire global et massif alors que l'IRM structurale met en évidence une lésion localisée au sein du sous champ hippocampique CA1 détectable dans un délai différé de 72 heures après le début des symptômes. Il existe ainsi une franche dissociation entre l'apparition des lésions hippocampiques et la dynamique de récupération clinique. Ces lésions sont invisibles en imagerie alors que le patient présente un trouble aigu de la mémoire et le deviennent après résolution complète des symptômes. D'autre part il est difficile de comprendre comment ces lésions structurales minimales, souvent unilatérales, parfois inexistantes puissent expliquer la profondeur de l'atteinte mnésique observée. Ceci suggère que l'atteinte fonctionnelle va largement au delà de l'atteinte structurale dans cette affection.

Ainsi, nous souhaitons poursuivre les travaux effectués en terme de connectivité fonctionnelle et étudier l'altération des réseaux neuronaux à la phase aiguë d'un ictus amnésique. Pour cela nous proposons une étude exploratoire couplant une évaluation neuropsychologique à une analyse de connectivité fonctionnelle au repos en phase ictale, en phase péri-ictale et en phase post-ictale. Nous pensons que cette atteinte fonctionnelle permettra d'expliquer la sévérité des troubles mnésiques en période ictale et d'approfondir les connaissances actuelles sur les substrats fonctionnels neuronaux des processus mnésiques.

L'analyse fine des données neuropsychologiques a fait l'objet de mon travail de Master 2 Recherche en neuropsychologie en 2014 et de celui de Mme Yalani Gomez en 2015 et ne sont pas exposés dans ce travail.

**2/ Objectifs de la recherche****2.1 Objectif principal**

Identifier l'altération de la CF dans le réseau de la mémoire épisodique en IRMf de repos dans un groupe de patients à la phase aiguë d'un ictus amnésique comparée à un groupe de sujets contrôles.

Le critère de jugement principal est la comparaison des cartes de CF entre le groupe contrôles et le groupe patients à la visite 1. Ces cartes seront définies à partir de sous régions hippocampiques dans les analyses seed to voxel et à partir du réseau de la mémoire épisodique dans les analyses ROI to ROI

## 2.2 Objectifs secondaires

- Caractériser l'évolution de l'altération de la CF dans le réseau de la mémoire épisodique en IRMf de repos durant les phases péri et post-ictales dans le groupe de patients par rapport au groupe contrôles.

Le critère de jugement est la différence de carte de CF inter groupe au cours du temps.

- Appréhender les substrats neuronaux associés à la mémoire épisodique et de reconnaissance

Le critère de jugement est le coefficient de corrélation entre les performances cognitives et la CF hippocampique dans le groupe patients à la phase aiguë de l'ictus amnésique.

## CHAPITRE 2: INCLUSIONS

### 1/ Caractéristiques de l'étude

#### 1.1 Type d'étude

Nous avons mené une étude monocentrique, exploratoire, prospective et contrôlée au sein du CHU de Toulouse comparant la connectivité cérébrale fonctionnelle en IRMf de repos entre un groupe de patients à la phase aiguë d'un ictus amnésique et un groupe de sujets contrôles.

#### 1.2 Calendrier de la recherche

Début des inclusions : Novembre 2013

Durée de la période d'inclusion : 20 mois

Durée de participation de chaque patient : 3 mois

Le recrutement de patients et de sujets contrôles pour cette étude est actuellement terminé.

### 2/ Les participants

#### 2.1 Critères d'inclusion

##### 2.1.1 Groupe patients

Pour être inclus les patients devaient présenter un ictus amnésique répondant aux critères suivants:

- Âge entre 40 et 80 ans
- Diagnostic d'ictus amnésique « phase ictale » d'après les critères de Hodges (Hodges et Warlow, 1990).
  - o Trouble aigu de la mémoire antérograde observé par un témoin,
  - o Score  $<$  ou  $=$  à 8/10 à l'épreuve des 5 mots (Dubois et al, 2002),
  - o Et /ou score d'orientation temporo-spatiale du MMSE  $<$  ou  $=$  à 7/10 (Folstein et al, 1975),

- Score de dénomination > 9/10 (10 premiers items de la DO 80 ; Test de Dénomination Orale d'images) (Deloche et al, 1997)
- Respect des autres fonctions cognitives à l'examen neurologique
- Résolution du trouble mnésique observé cliniquement à la 24<sup>ème</sup> heure par l'entourage et mesuré à la 72<sup>ème</sup> heure lors de la visite 2 :
  - Absence de trouble mnésique rapporté par le patient et par l'entourage,
  - Score = 10/10 à l'épreuve des 5 mots (Dubois et al, 2002),
  - Score d'orientation temporo-spatiale du MMSE = à 10/10 (Folstein et al, 1975).

Les patients étaient donc inclus sur le diagnostic d'ictus amnésique à la première visite. Ils n'étaient ensuite gardés dans l'étude que si les critères d'inclusion étaient vérifiés à la visite 2.

### 2.1.2 Groupe contrôles

Pour être inclus les sujets contrôles devaient répondre aux 2 critères suivants :

- Absence de plainte cognitive
- Absence d'antécédent d'ictus amnésique

## 2.2 Critères d'exclusion

### 2.2.1 Groupe patients

Tous les éléments cliniques faisant remettre en cause le diagnostic d'ictus amnésique :

- Trouble de la conscience ou perte d'identité,
- Arguments en faveur d'une comitialité (rupture de contact, activités automatiques, mouvements anormaux),
- Déficit neurologique focalisé,

### 2.2.2 Pour les deux groupes

- Traumatisme crânien récent (<1 mois)
- Intoxication éthylique ou médicamenteuse aiguë
- Présence d'une hypoglycémie < 0,5g/l,



- Affection psychiatrique altérant les capacités de jugement,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson évoluée),
- Sujets présentant une contre indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Problèmes administratifs : impossibilité de donner au sujet des informations éclairées, pas de couverture par un régime de Sécurité Sociale, refus de signer le consentement, patient sous tutelle ou sous curatelle.
- Femme enceinte

### 2.3 Considérations éthiques et règlementaires

Cette étude a été approuvée par le Comité de protection des personnes (CPP) le 8 Novembre 2013 (protocole n°13 201 02 version n°4 du 28/10/2013). Toutes les données ont été informatisées de manière strictement anonyme.

#### 2.3.1 Modalités de la recherche

Les sujets inclus ont été soumis à 3 examens d'imagerie et 3 bilans neuropsychologiques dans un intervalle de 3 mois. Chaque bilan neuropsychologique durait entre 30 et 45 minutes et l'IRM 25 minutes. Les sujets contrôles ont perçu une indemnisation d'un montant de 150 € pour la totalité de l'étude. L'ensemble des séquences d'IRM cliniques (Diffusion, T1, T2) ont été relues par le Pr Fabrice Bonneville (Unité INSERM 825).

#### 2.3.2 Recueil du consentement éclairé

Cette étude entre dans le cadre d'une recherche biomédicale à mettre en œuvre dans une situation d'urgence.

Le patient pouvait donc être inclus dans l'étude à son arrivée aux urgences sans consentement. Le consentement d'un membre de la famille ou d'un proche présent au moment de la prise en charge initiale du patient pouvait aussi être recueilli dans les conditions prévues à l'article L.1122-1-2 du code de la santé Publique et permettre au patient de se prêter à la recherche. Le consentement éclairé du patient était dans les deux cas recueilli à 72h lorsqu'il était apte à comprendre et à exprimer sa volonté à poursuivre sa participation à la recherche. Pour les sujets contrôles le consentement éclairé était recueilli lors de la première visite.

### **3/ Modalités de recrutement**

#### 3.1 Groupe patients

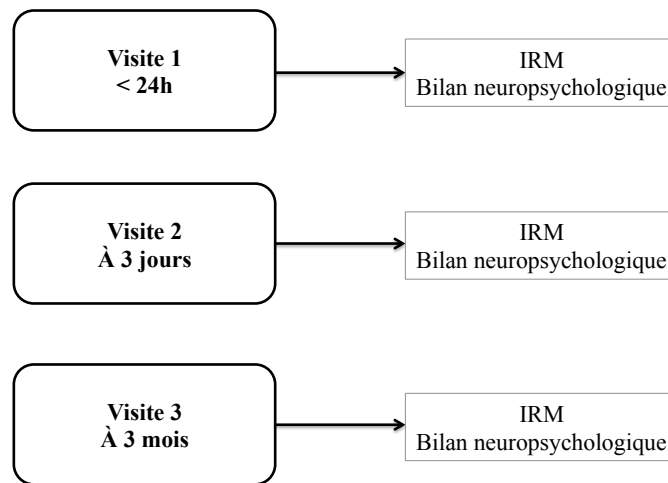
Les patients ont été recrutés de façon consécutive. Nous avons mis en place une filière d'urgence permettant d'optimiser le recrutement des patients et réaliser plus précocement leurs examens de recherche. Le neurologue de garde était prévenu par l'infirmière d'accueil et d'orientation (IAO) des urgences de la suspicion d'ictus amnésique dès son arrivée. Le diagnostic d'ictus amnésique en « phase ictale » était posé par le neurologue grâce à un examen neurologique et à une batterie de tests rapides (5 mots (Dubois et al, 2002), score d'orientation temporo-spatiale (10 premiers items du Mini Mental State) (Folstein et al, 1975) et 10 premiers items de la DO80 (Deloche et al, 1997).

Le patient était ensuite orienté vers un service de neurologie par un médecin investigateur de l'étude (vérification des critères d'inclusion, et réalisation sans délai des examens de recherche). Cette filière a fonctionné pendant toute la période d'inclusion. L'IRM de recherche (Pavillon Baudot CHU Purpan) était ouverte du lundi au vendredi de 9h à 18h, une procédure d'urgence avait également été mise en place pour accélérer le délai de réalisation des examens d'imagerie.

#### 3.2 Groupe contrôles

Les sujets contrôles sont des volontaires sains qui ont été recrutés par voie d'affichage. Ils ont été appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation aux patients inclus dans l'étude. Nous avons essayé d'utiliser une méthode d'appariement 1 pour 1 entre patients et sujets contrôles.

CHAPITRE 3 : SCHEMA DE LA RECHERCHE



**Figure 9:** Schéma de l'étude

Chaque patient inclus dans l'étude a été suivi au cours de trois visites successives: une première à la phase aiguë (<24h) (**visite 1**), une deuxième à 72h du début de l'ictus (**visite 2**) et une troisième à 3 mois de l'épisode ictal (**visite 3**). Les sujets contrôles étaient évalués au même rythme. Lors de chacune de ces visites les sujets ont bénéficié exactement des mêmes examens : un bilan neuropsychologique (BNP) et une IRM de recherche.

## CHAPITRE 4: PROCEDURES DE LA RECHERCHE

### 1/ Evaluation neuropsychologique de recherche

Nous avons voulu centrer cette évaluation sur deux points: l'étude des fonctions mnésiques et en particulier l'étude de la mémoire épisodique en situation écologique, et l'étude de la mémoire de reconnaissance. Nous avons fait le choix de tests relativement courts car nous voulions que notre évaluation puisse être effectuée en situation d'urgence. L'évaluation neuropsychologique complète est réalisable en 40 minutes. La première évaluation du patient en phase ictale était réalisée dans les services d'urgences (Soins Externes, Pavillon des Urgences CHU Purpan). Les évaluations des visites 2 et 3 ont été réalisées dans un bureau de consultation (Pavillon Baudot CHU Purpan). Les évaluations des sujets contrôles au cours de leurs trois visites successives ont été réalisées dans ce même bureau.

J'ai été aidée dans la réalisation de ces évaluations par Mlle **Yalani Gomez**, psychologue clinicienne, étudiante en M2R, par le **Pr. Jérémie Pariente** investigateur principal de l'étude, et **Mr Tudi Goze**, interne en psychiatrie en stage de neuropsychologie entre Novembre 2013 et Mai 2014 (Centre Mémoire et Langage, service de Neurologie, CHU Purpan).

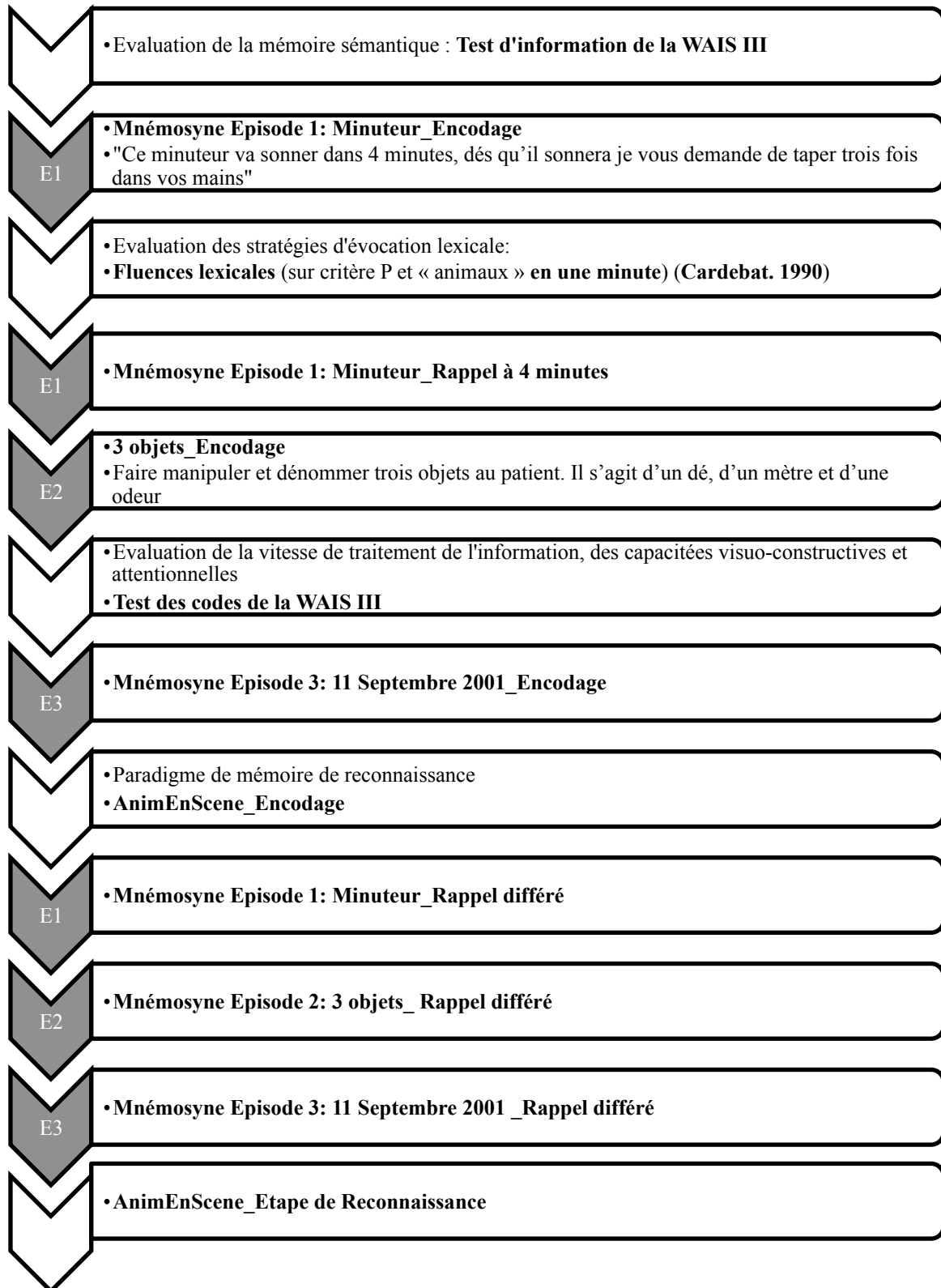
#### 1.1 Mnémosyne: un test d'évaluation de la mémoire épisodique

##### 1.1.1 Déroulement de l'épreuve

Nous avons utilisé un paradigme appelé Mnémosyne, développé récemment par **Béatrice Lemesle** (Unité de Neuropsychologie, Service de Neurologie, CHU Toulouse), et **Emmanuel Barbeau** (CERCO, Toulouse). Ce protocole de recherche clinique est le premier à l'employer.

Mnémosyne permet donc d'évaluer la mémoire épisodique antérograde en condition écologique à l'aide de mini-événements contrôlés par l'expérimentateur tout au long de l'entretien. (expérience phénoménologique poly-sensorielle impliquant personnellement le sujet). L'objectif était d'obtenir ainsi le même degré d'implication personnelle qu'un événement de vie quotidienne. Tous les sujets ont vécu ces mini-événements dans le même ordre et de manière incidente (les stimuli sont présentés sans que le sujet ne sache qu'une phase de rappel suivra).

Le principe de ce paradigme expérimental a été d'intégrer les tests neuropsychologiques classiques (test des Codes de la WAIS III, test d'information de la WAIS III, test des fluences lexicales en 1 minute sur critère « P » et « Animaux ») au sein de mnémosyne comme étape interférente (Cf figure 10).



**Figure 10:** Schéma représentatif des différentes étapes du bilan neuropsychologique intégrées dans Mnémosyne (E = évènement)

### 1.1.2 Cotation mnémosyne

La cotation de ce test a été élaborée sur le modèle du RL/RI 16-items (Calicis et al, 1989). Nous effectuons ainsi une phase d'encodage, puis une phase de rappel libre. Si le sujet ne restitue pas l'ensemble des informations en rappel libre, une procédure de rappel indicé puis de reconnaissance lui est proposée. Nous avons calculé un score total sur 42 points pour chaque sujet

## 1.2 AnimEnScène : un test d'évaluation de la mémoire de reconnaissance

### 1.2.1 Déroulement de l'épreuve

Ce test récemment développé par l'équipe d'**Emmanuel Barbeau** (CERCO, Toulouse) est basé sur un paradigme de mémoire de reconnaissance en « choix forcé ».

Le test est informatisé et débute par *une phase d'encodage* explicite où l'on demande au sujet de mémoriser un animal se trouvant devant une scène. On présente ainsi au sujet 40 animaux situés sur 40 scènes différentes. Chaque cible est ainsi présentée jusqu'à ce que le sujet décide de passer à la diapositive suivante une fois la cible mémorisée.

Puis après une courte *phase distractive*, a lieu *la phase de reconnaissance* proprement dite où l'on demande au sujet de reconnaître l'animal présenté lors de la phase d'encodage, l'autre stimuli étant « nouveau ». La réponse à donner est dite « en choix forcé » c'est à dire que le participant doit nécessairement choisir l'un des items même s'il n'est pas sûr de sa réponse. Les animaux étaient présentés dans un ordre différent de celui de la phase d'encodage. Pour diminuer la complexité de cette tâche informatisée, les participants donnaient leur réponse verbalement et l'expérimentateur entrait leur réponse sur le clavier.

Enfin le sujet devait nous indiquer avec quel *degré de certitude* il avait confiance dans chacune de ses réponses (indices de confiance) :

Réponse 1 : « Je suis tout à fait sûr » (confiance haute dans la réponse)

Réponse 2 : « Je suis presque sûr »

Réponse 3 : « Je ne suis pas sûr » (confiance basse dans la réponse)

### 1.2.2 Cotation AnimEnScène

La performance au test correspond au nombre de bonnes réponses / nombre total de réponses. La performance varie ainsi de 50% (seuil en dessous duquel la performance est liée au hasard) à 100% (performance maximale).

## **2/ IRM de recherche**

Toutes les IRM ont eu lieu sur la machine 3 Tesla 32 canaux de **l'Institut des Sciences du Cerveau de Toulouse (ISCT)** située dans le pavillon Baudot de l'hôpital Purpan (Unité INSERM 825). Les séquences suivantes ont été réalisées à chacune des visites pour chacun des sujets. Entre chaque séquence, le patient a été rassuré, et a été informé de la suite de l'examen. La durée totale de chacune des IRM était de 25 minutes

### 2.1 Séquence d'imagerie fonctionnelle au repos

La séquence d'IRMf de repos était réalisée en premier. La consigne suivante était donnée au sujet juste avant l'examen: « restez éveillé les yeux fermés, essayez de vous relaxer, de ne pas bouger et de ne penser à rien de particulier pendant quelques minutes »

La mesure de l'activité neuronale pendant la session d'IRMf au repos était recueillie au moyen d'une séquence IRM Echo Planar Imaging (EPI) pondérée en T2\*. Un volume cérébral de résolution spatiale 4 x 4 x 3 mm<sup>3</sup> de chacun des sujets a été acquis toutes les 2,7 secondes pendant la session IRMf permettant ainsi de mesurer l'évolution de l'activité neuronale cérébrale dans un même voxel au cours du temps.

46 coupes étaient ainsi acquises pour une séquence. La durée de cette séquence était de 9mn38s.

### 2.2 Séquences de diffusion

Les séquences de diffusion étaient des séquences  $b=2,000s/mm^2$  et duraient chacune 2 minutes. Pour chaque séquence des acquisitions axiales dans l'axe des hippocampes et coronales étaient réalisées. La résolution de la séquence en diffusion était de 2\*2\*3 mm avec une épaisseur de coupe de 3mm et une matrice d'acquisition de 124x128. 40 coupes étaient ainsi acquises pour chacune des séquences.



Nous avons avec le **Pr Fabrice Bonneville** (INSERM U825) effectué une analyse visuelle des lésions hippocampiques basée sur l'atlas anatomique de l'hippocampe (Duvernoy, 1998). Aucun diagnostic différentiel d'amnésie transitoire notamment vasculaire n'a été détecté.

### 2.3 Séquences anatomiques : T1 et T2 3D

Les séquences T1 et T2 dites anatomiques sont utiles pour préciser le siège anatomique des lésions hippocampiques visibles sur les séquences en diffusion. Elles ont également un intérêt en terme de recherche de diagnostics différentiels (Accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens, encéphalites limbiques).

La séquence T2 3D avec résolution 1\*1\*1 durait 3min52 et la séquence T1 3D avec résolution 1\*1\*1 durait 4min27. Le T1 3D était « optionnel » à la visite 1 fonction de la coopération du patient mais a été réalisé de façon systématique lors des visites 2 et 3 chez tous les sujets.

### 2.4 Questionnaires et tests d'évaluation post IRMf

Dans le souci de préciser l'état mnésique des sujets au moment de l'IRM, nous avons fait passer à chacun des sujets une version parallèle des 5 mots et un score d'orientation temporo-spatiale (10 premiers items du MMS. Folstein et al, 1975) à leur sortie de la 1<sup>ère</sup> IRM.

Ces données quantifiées nous permettaient de classer à nouveau les patients en « phase ictale » (version parallèle des 5 mots < ou = à 8/10, et/ou orientation du MMSE < ou = à 7/10), « péri ictale » (persistance d'une altération des performances à l'un des 2 tests réalisés à la sortie de l'IRM) et « post ictale » (normalisation de ces 2 épreuves) lors de la réalisation de l'IRM à la première visite (Noël et al, 2008); (Peer et al, 2014); (Hainselin et al, 2014).

Nous avons fait passer à chacun de nos sujets un questionnaire post IRMf (Delamillieure et al, 2010). Ce questionnaire nous permettait de contrôler si le sujet avait bien les yeux fermés lors de l'examen, s'il était bien resté immobile et éveillé. On questionnait également le sujet à posteriori sur son profil d'activité mentale au moment de l'examen. Chacun des sujets a également rempli le questionnaire d'anxiété de la STAI (Spielberger et al, 1983) afin que l'on puisse contrôler leur état d'anxiété au moment de l'IRM et du bilan neuropsychologique.

## CHAPITRE 5: METHODES STATISTIQUES

### 1/ Analyses des données démographiques et comportementales

Nous avons utilisé le logiciel XLSTAT pour réaliser les analyses inter-groupes et corrélations intra-groupes des données cliniques, démographiques et neuropsychologiques.

Les données démographiques et neurologiques ont été comparées entre les groupes avec un t-test de Mann-Whitney ou un test exact de Fisher en fonction des variables sélectionnées.

Les résultats aux tests neuropsychologiques ont été comparés entre les 2 groupes après normalisation et appariement sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation. Les données neuropsychologiques ont été comparées entre les deux groupes à chaque visite (Test de Mann-Whitney). Des corrélations ont été réalisées à l'aide du test de corrélation de Spearman. Le seuil de  $p < 0.05$  a été utilisé pour justifier de la significativité des résultats. La taille de l'effet a été mesurée pour chacune des différences significatives (estimation du  $d$  de Cohen)

### 2/ Analyses statistiques des données d'IRMf de repos

J'ai effectué l'ensemble des analyses sous la direction de **Mr Patrice Péran** (INSERM U825)

#### 2.1 Prétraitement spatial des images

Chaque fichier DICOM a été converti en format Nifty (nii) pour rendre les données compatibles avec SPM et ainsi effectuer les différentes étapes de preprocessing. Nous avons utilisé le logiciel MRI convert pour effectuer cette conversion.

Nous avons utilisé le Logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping) ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) sur MATLAB pour effectuer le prétraitement spatial des images et « *the Conn toolbox* » ([www.nitric.org/projets/conn](http://www.nitric.org/projets/conn)) pour traiter les données de connectivité cérébrale fonctionnelle au repos.

Nous avons suivi les étapes classiques de prétraitement des données utilisées dans la majorité des études en IRM fonctionnelle au repos.

- *Réalignement* : cette opération correspond à la correction des mouvements du sujet durant la séquence d'acquisition. Nous avons pris pour volume de référence le volume moyen de la 23<sup>ème</sup> coupe (coupe du milieu).
- *Slice timing* : correction du décalage temporel d'acquisition des coupes. Cette étape de Slice Timing a été effectuée sur les images réalignées.
- *Normalisation spatiale* : cette étape permet de transformer chaque cerveau individuel afin de les ramener à un espace stéréotaxique commun. Ici nous avons utilisé le template MNI (Montreal Neurological Institute) comme cadre anatomique de référence.
- *Spatial smoothing* : filtrage spatial. La valeur de chaque voxel est remplacée par une moyenne pondérée des valeurs des voxels voisins. Le smoothing permet de reporter le bruit à une distribution gaussienne, corriger des imprécisions dans la normalisation, et augmenter le rapport signal/bruit. Le smoothing a été effectué sur les images normalisées. Le filtre utilisé était de 8mm

En partant des images ainsi prétraitées spatialement, nous avons effectué un prétraitement temporel des images.

## 2.2 Prétraitement temporel des images

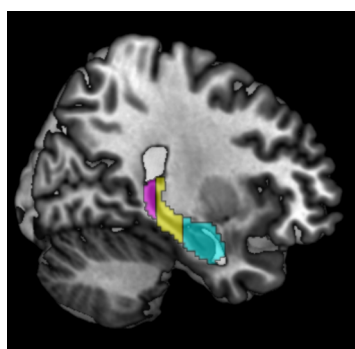
Lorsqu'on analyse des données de connectivité fonctionnelle il est impératif d'effectuer un traitement du bruit (corrélations spontanées du signal BOLD provoquées par des sources extra cérébrales : respiratoires, cardiaques...) pour éviter de confondre ce bruit avec de la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos. Le risque serait de diminuer la validité de nos résultats (augmentation des erreurs de type 1) si on ne prenait pas en compte ce bruit physiologique. Pour éliminer le bruit nous avons utilisé une méthode aCOMPCOR (Behzadi et al, 2007); (Chai, et al, 2012) qui permet d'augmenter la sensibilité et spécificité de nos analyses. Nous avons également pris en compte les artefacts liés aux mouvements de la tête des sujets dans l'IRM. Les paramètres individuels du mouvement de la tête ont été pris en compte dans les analyses de 1<sup>er</sup> niveau du logiciel *Conn*.

Une application stricte de toutes ces étapes de preprocessing permet d'augmenter la validité des données de connectivité fonctionnelle au repos obtenues et d'interpréter les corrélations et les anti-corrélations.

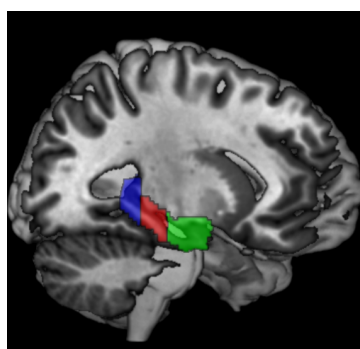
### 2.3 Définition des régions d'intérêt : segmentation hippocampique

Les hippocampes droit et gauche ont été définis sur la base d'un atlas anatomique stéréotaxique (AAL: Automated Anatomical Labeling (Tzourio-Mazoyer et al, 2002)).

Nous avons segmenté manuellement chaque hippocampe en 3 sous régions (tête, corps, queue), connues pour être impliquées dans des réseaux cérébraux fonctionnels différents (Zarei et al, 2012). Cette segmentation a été guidée par l'Atlas anatomique de l'hippocampe (Duvernoy et al, 1998). La méthode de segmentation s'est appuyée sur des articles précédemment publiés (Pruessner et al, 2000); (Weiss et al, 2005); (Poppenk et al, 2011). La limite postérieure de la tête a été fixée au niveau de la coupe coronale la plus postérieure sur laquelle l'apex de l'uncus était visible (Weiss et al, 2005). La limite de la queue a été fixée au niveau de la coupe sur laquelle le fornix se sépare de l'hippocampe et devient clairement visible (Demaster et al, 2014). La tête correspondait à 35% du volume hippocampique, le corps à 45 % et la queue à 25 % (Hackert et al, 2002). La tête de l'hippocampe est souvent considérée comme sa partie antérieure. Le corps et la queue forment sa partie postérieure. La proportion de CA1-CA3 est plus importante dans la partie antérieure de l'Hp (50%) que dans la partie postérieure (40%).



**Hippocampe droit**



**Hippocampe gauche**

**Figure 11:** Segmentation manuelle des sous régions hippocampiques (Tête, Corps, Queue)

### 2.4 Analyse *seed to voxel*

Cette méthode est basée sur la corrélation entre la série temporelle moyenne du signal BOLD dans la région seed et les séries temporelles de tous les autres voxels du cerveau (Biswal et al, 1995); (Greicius et al, 2003); (Fox et al, 2005). Chacune des sous régions hippocampiques a

été successivement choisie comme région seed. Pour chaque région seed une carte de CF a été établie en calculant les coefficients de corrélation entre le décours temporel du signal BOLD de la région seed et les séries temporelles de tous les autres voxels du cerveau (carte de CF-hippocampique). Nous avons utilisé des corrélations bivariées. Les coefficients de corrélation ont été calculés puis transformés en une distribution normale (transformation de Fischer).

Chacune des cartes de corrélation normalisées a été ensuite portée à une analyse de groupe afin de réaliser des cartes de connectivité hippocampique par groupe et des cartes de différence entre nos deux groupes. Nous avons ainsi obtenu des cartes statistiques de connectivité fonctionnelle pour chacun des groupes et pu les comparer entre elles.

Des analyses inter groupe ont été réalisées et le seuil combiné de  $p < 0,05$  corrigé FDR au niveau du cluster retenu pour justifier de la significativité des résultats. La taille minimale de chaque cluster a été fixé à 25 voxels. La connectivité moyenne dans chacun des clusters a été calculée à partir de la moyenne des coefficients de corrélation entre la région seed et les séries temporelles du signal BOLD des voxels appartenant au cluster.

### 2.5 Analyse ROI to ROI

Chacune des régions d'intérêt (ROI) a été définie dans les analyses de 1<sup>er</sup> niveau à partir d'un atlas anatomique stéréotaxique (AAL: Automated Anatomical Labeling (Tzourio-Mazoyer et al, 2002)). Les sous régions hippocampiques ont été définies selon la méthode exposée dans le paragraphe 2.3.

Nous avons ensuite extrait les ROI appartenant au réseau de la mémoire épisodique d'après une méta-analyse de 24 études en neuroimagerie fonctionnelle (Svoboda et al, 2006).

21 ROI ont été extraits : tête, corps, queue des Hp D et G, gyrus parahippocampiques D et G, amygdales D et G, gyrus temporaux médiaux D et G, cortex cingulaire postérieur D et G, gyrus frontal supérieur orbital G, gyrus angulaire G, gyrus frontal supérieur médial G, gyrus frontal inférieur orbitaire D et G, gyrus frontal inférieur triangulaire D et G.

La série temporelle moyenne du signal BOLD a été calculée dans chacune de ces régions.

Un coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre chaque paire de ROI résultant en une matrice de connectivité automatisée dans la Toolbox utilisée (« *the Conn toolbox* » ([www.nitric.org/projets/conn](http://www.nitric.org/projets/conn))). Une transformation de Fischer a été appliquée aux valeurs de corrélations dans le but d'augmenter la normalité des tests statistiques.

Pour les analyses de second niveau, chacun des contrastes (contrastés entre sujets; entre les ROI) a été défini comme une matrice. Nous avons utilisé des corrélations bivariées. Des analyses de régression ont été menées pour comparer 2 conditions (analyses multivariées avec mesures répétées) permettant une mesure de la taille de l'effet. Le seuil de  $p < 0,05$  corrigé FDR a été retenu pour justifier de la significativité des résultats.

#### 2.6 Analyse de corrélation entre la CF et les données comportementales

Les analyses de corrélation ont été effectuées d'après les analyses seed to voxel. Les coefficients de corrélation ont été extraits pour chaque patient et pour chaque cluster significatif.

### **PARTIE 3: RESULTATS**

---

31 patients ont été évalués entre **Novembre 2013 et Juillet 2015**. Tous ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique en « phase ictale ». Sur ces 31 patients seuls 24 ont pu bénéficier de la réalisation de l'IRM de recherche à la visite 1 (dans les premières 24h après le début de l'ictus). Les raisons sont expliquées dans le diagramme de flux ci dessus (figure 12).

Même si les IRM ont toujours été réalisées dans les plus brefs délais, certains patients ont bénéficié de l'IRM initiale alors qu'ils étaient en « phase ictale » (n=13). D'autres ont eu leur IRM en « phase péri ictale » (n=7).

Sur les 24 patients évalués à la visite 1, 4 ont été rétrospectivement sortis d'étude. Les raisons sont expliquées dans le diagramme de flux ci dessus (figure 12).

Nous présenterons dans cette étude les résultats chez 13 patients ayant pu bénéficier de la totalité de leurs examens de la visite 1 (évaluation neuropsychologique et IRM) en « phase ictale » et chez 13 contrôles appariés. Ces 26 sujets ont tous bénéficié d'une seconde évaluation à J+3 et d'une troisième à M+3 comme défini dans le protocole.

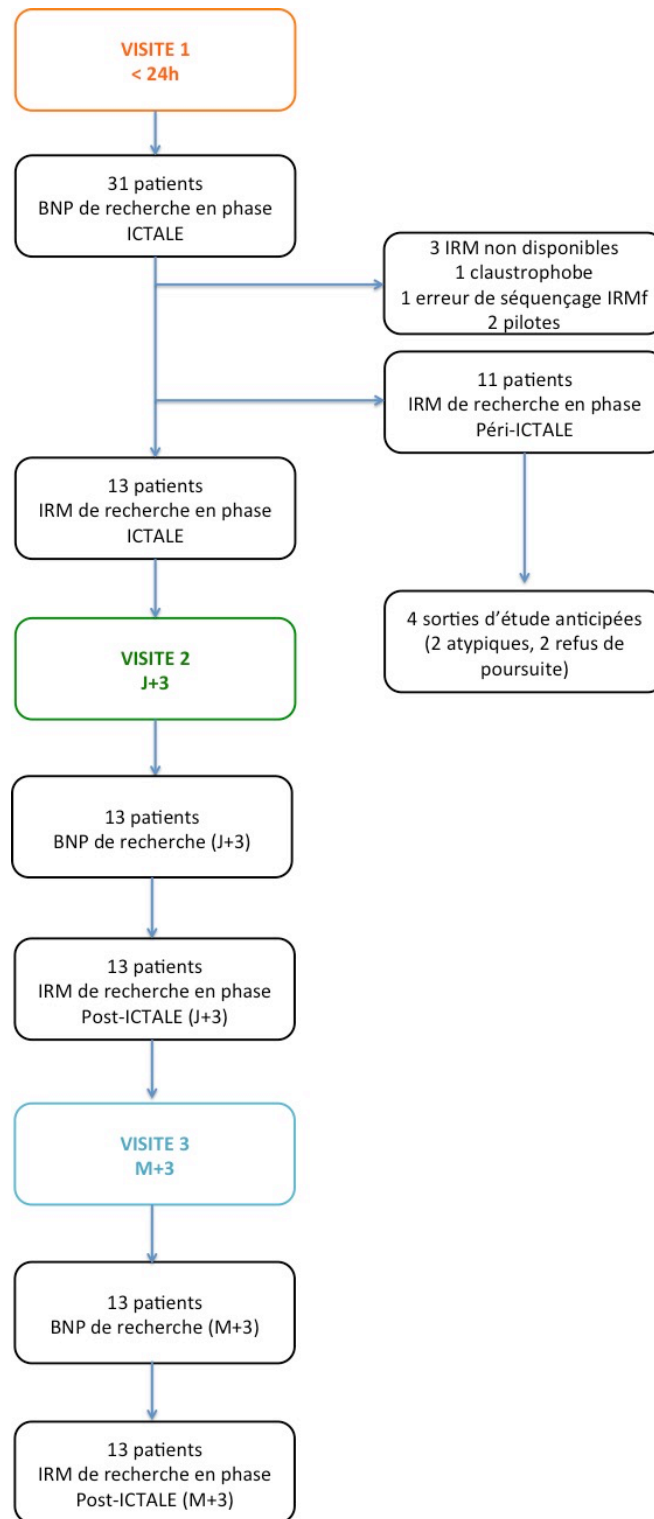


Figure 12: Diagramme de flux



CHAPITRE 1: DESCRIPTION DE LA POPULATION

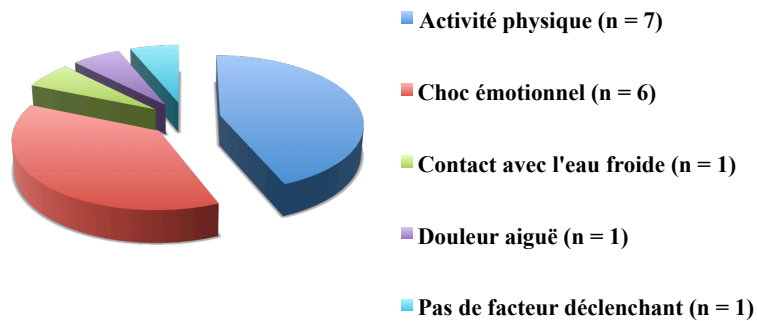
**1/ Comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques des patients et des contrôles**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des 13 patients du groupe « ictal » et des 13 contrôles appariés inclus dans l'étude sont reprises dans le tableau 1. Ce tableau indique également les délais de réalisation des examens de recherche. Nous n'observons aucune différence significative entre nos deux groupes en terme d'âge, de sexe, de latéralité, et de niveau d'éducation. A la phase initiale (visite 1), les patients ont été évalués sur le plan neuropsychologique dans un délai médian de **4h** (1h15) après début des symptômes et les IRM de recherche ont été réalisées dans un délai médian de 5h (3h15).

	Groupe patients (n = 13)	Groupe contrôles (n = 13)	p-value
Âge (années)	68 (5)	65 (8)	p = 0,877
Sexe (F/H)	5/8	5/8	p = 1
Latéralité (D/G/A)	12/0/1	11/0/2	p = 1
Niveau d'éducation (années depuis CP)	10 (5)	11 (6)	p = 0,502
Délai entre le début de l'ictus et le BNP 1 (heures)	4 (1,15)		
Délai entre le début de l'ictus et l'IRM 1 (heures)	5 (3,15)		
Délai entre le BNP 1 et le BNP 2 (heures)	68,30 (8)	71 (4,5)	p = 0,797
Délai entre l'IRM 1 et l'IRM 2 (heures)	67,30 (20,15)	70,45 (8)	p = 0,488
Délai entre la visite 1 et la visite 3 (mois)	3 (0)	3 (0)	p = 0,276

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et délai de réalisation des examens des patients et des contrôles. Médianes et intervalles interquartiles (p = significativité statistique, H = homme, F = femme, D = droitier, G = gaucher, A = ambidextre).

Les différents facteurs déclenchants retrouvés dans les jours précédant l'ictus sont résumés dans la figure 13.



**Figure 13:** Répartition des patients en fonction des facteurs déclenchant l'ictus

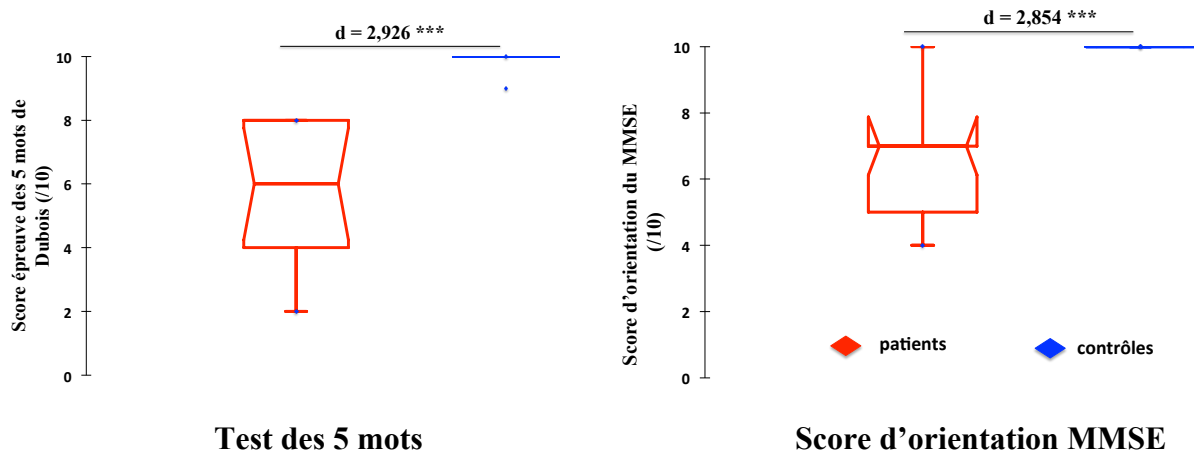
Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont été comparés entre les 2 groupes et montrent un nombre de sujets hypertendus plus important dans le groupe patients. Aucune différence n'est retrouvée avec les autres facteurs. Ces résultats apparaissent dans le tableau 2.

	Groupe patients (n = 13)	Groupe contrôles (n = 13)	p-value
Antécédent d'ictus	7% (n=1)	0	p = 1
HTA	38 % (n=5)	0	<b>p = 0,039</b>
Diabète	0	0	p = 1
AVC/AIT	0	0	p = 1
Tabac	15% (n=2)	15% (n=2)	p = 1
Surpoids	0	30% (n=4)	p = 0,096
Dyslipidémie	15% (n=2)	15% (n=2)	p = 1
Migraine sans aura	0	0	p = 1
Migraine avec aura	7% (n=1)	0	p = 1

**Tableau 2:** Comparaison des facteurs de risque cardio-vasculaire entre les deux groupes Médianes et intervalles interquartiles (p = significativité statistique).

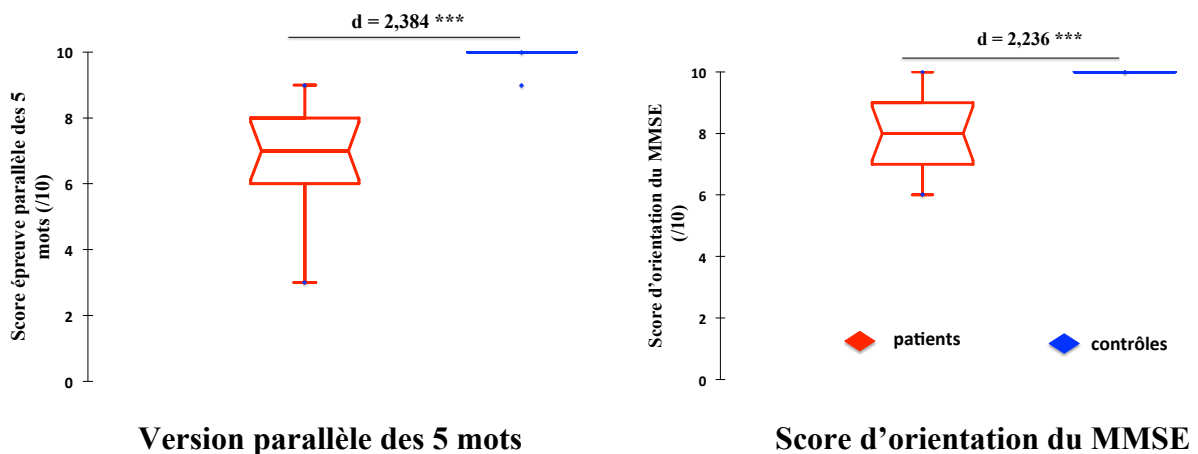
2/ Définition du statut « mnésique » au cours du temps dans le groupe patients

- Visite 1 : A l'inclusion = **phase ICTALE**



**Figure 14:** Comparaisons score des 5 mots de Dubois entre patients et contrôles à la visite 1 et score d'orientation du MMSE entre patients et contrôles à la visite 1. (\*\*\*) =  $p < 0,001$  (significativité statistique) et d = taille de l'effet)

- Visite 1 : A la sortie de l'IRM = **phase ICTALE**



**Figure 15:** Comparaisons score version parallèle des 5 mots et score d'orientation temporo spatiale du MMSE à la sortie de l'IRM à la visite 1 entre patients et contrôles (\*\*\*) =  $p < 0,001$ (significativité statistique) et d = taille de l'effet)

- Visite 2: **phase POST-ICTALE**

Les patients ont normalisé leur performances à 3 jours (médiane = 10, IIC = 0 pour ces deux tests). Aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 groupes au test d'orientation temporo spatiale du MMSE et à la version parallèle des 5 mots à la visite 2 ( $p = 0,239$  et  $p = 1$  respectivement). Ces tests faisant partie des critères d'inclusion préalablement définis n'étaient pas réalisés à la visite 3.

**CHAPITRE 2: ETUDE COMPORTEMENTALE CHEZ 13 PATIENTS**

Les résultats des évaluations neuropsychologiques de recherche ont été comparés entre les 2 groupes de sujets (patients et contrôles) lors de chaque visite.

**1/ Tests classiques**

Nous observons une différence significative au test des CODES de la WAIS III entre les deux groupes à la visite 1. Cette différence disparaît à la visite 2. On ne retrouve pas de différence significative entre nos deux groupes au test d'Information de la WAIS III. Il existe une différence significative entre nos deux groupes à la visite 2 à l'épreuve de fluences verbales phonologiques. Aucune différence n'est retrouvée à l'épreuve de fluences verbales sémantiques entre nos deux groupes.

Le nombre de répétitions aux deux épreuves de fluences verbales est beaucoup plus important dans le groupe patients que dans le groupe contrôles à la visite 1.

Nous avons pris en considération le niveau d'anxiété chez chaque sujet inclus dans l'étude à l'aide des scores STAI Etat et Trait afin de pouvoir apprécier avec plus de précision les performances obtenues aux examens neuropsychologiques de recherche. Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes.

Les résultats dans les deux groupes sont résumés dans le tableau 3

## RESULTATS

### Chapitre 3 : Etude en IRM structurale de diffusion chez 13 patients

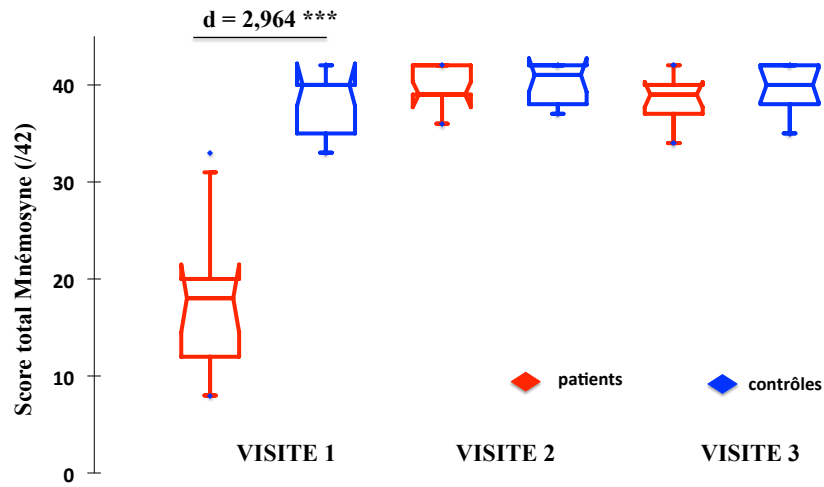
	Groupe patients (n = 13)	Groupe contrôles (n = 13)	p – value (d de Cohen)
Test Information WAIS III			
• Visite 1	18 (11)	23 (9)	p = 0,111
• Visite 2	21 (7)	25 (4)	p = 0,34
• Visite 3	21 (7)	24 (3)	p = 0,328
Test Codes WAIS III			
• Visite 1	38 (15)	58 (16)	<b>p = 0,002</b> (d = 1,507)
• Visite 2	51 (21)	59 (18)	p = 0,086
• Visite 3	56 (21)	67 (21)	p = 0,248
Fluence phonologique « en P »			
• Visite 1	12 (7)	14 (5)	p = 0,164
• Visite 2	13 (5)	16 (4)	<b>p = 0,025</b> (d = 1,021)
• Visite 3	14 (4)	15 (5)	p = 0,553
Fluence catégorielle « animaux »			
• Visite 1	17 (11)	16 (7)	p = 0,607
• Visite 2	19 (8)	20 (7)	p = 0,354
• Visite 3	18 (6)	20 (4)	p = 0,268
Nombre total de répétition			
• Visite 1	7 (6)	0 (0)	<b>p &lt; 0,0001</b> (d = 2,287)
• Visite 2	0 (1)	0 (1)	p = 0,648
• Visite 3	0 (0)	0 (0)	p = 0,525
Score STAI Trait	33 (12)	39 (9)	p = 0,643
Score STAI Etat			
• Visite 1	31 (15)	22 (10)	p = 0,063
• Visite 2	27 (6)	22 (8)	p = 0,082
• Visite 3	27 (7)	22 (14)	p = 0,959

**Tableau 3:** Comparaison des performances aux tests « classiques » entre les deux groupes aux différentes visites. Médianes et intervalles interquartiles (p = significativité statistique).

## 2/ Epreuves neuropsychologiques de recherche

### 2.1 Mémoire épisodique : Mnémosyne

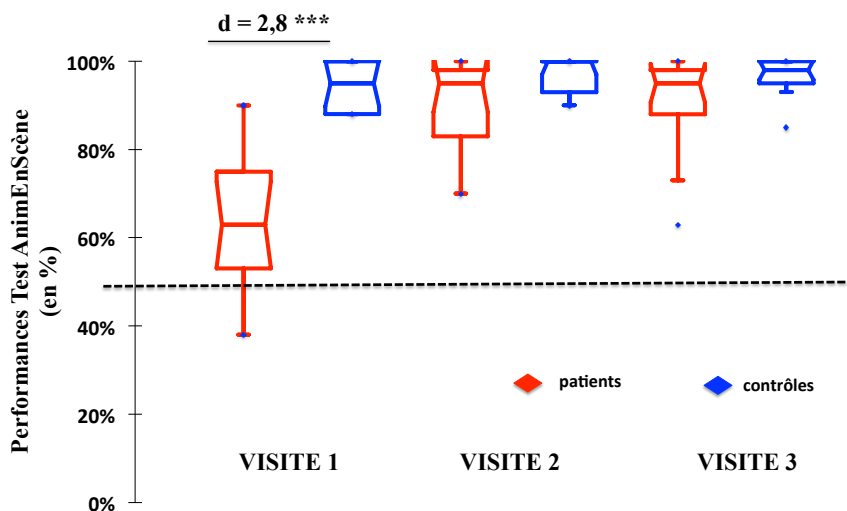
On mesure des performances significativement plus basses au test Mnémosyne dans le groupe patients comparativement au groupe contrôles à la visite 1. Cette différence disparaît aux autres visites. Ces résultats sont représentés dans la figure 16.



**Figure 16:** Comparaisons score total mnémosyne entre patients et contrôles au cours du temps (\*\*\*) =  $p < 0,001$  (significativité statistique) et  $d =$  taille de l'effet).

## 2.2 Mémoire de reconnaissance : AnimEnScène

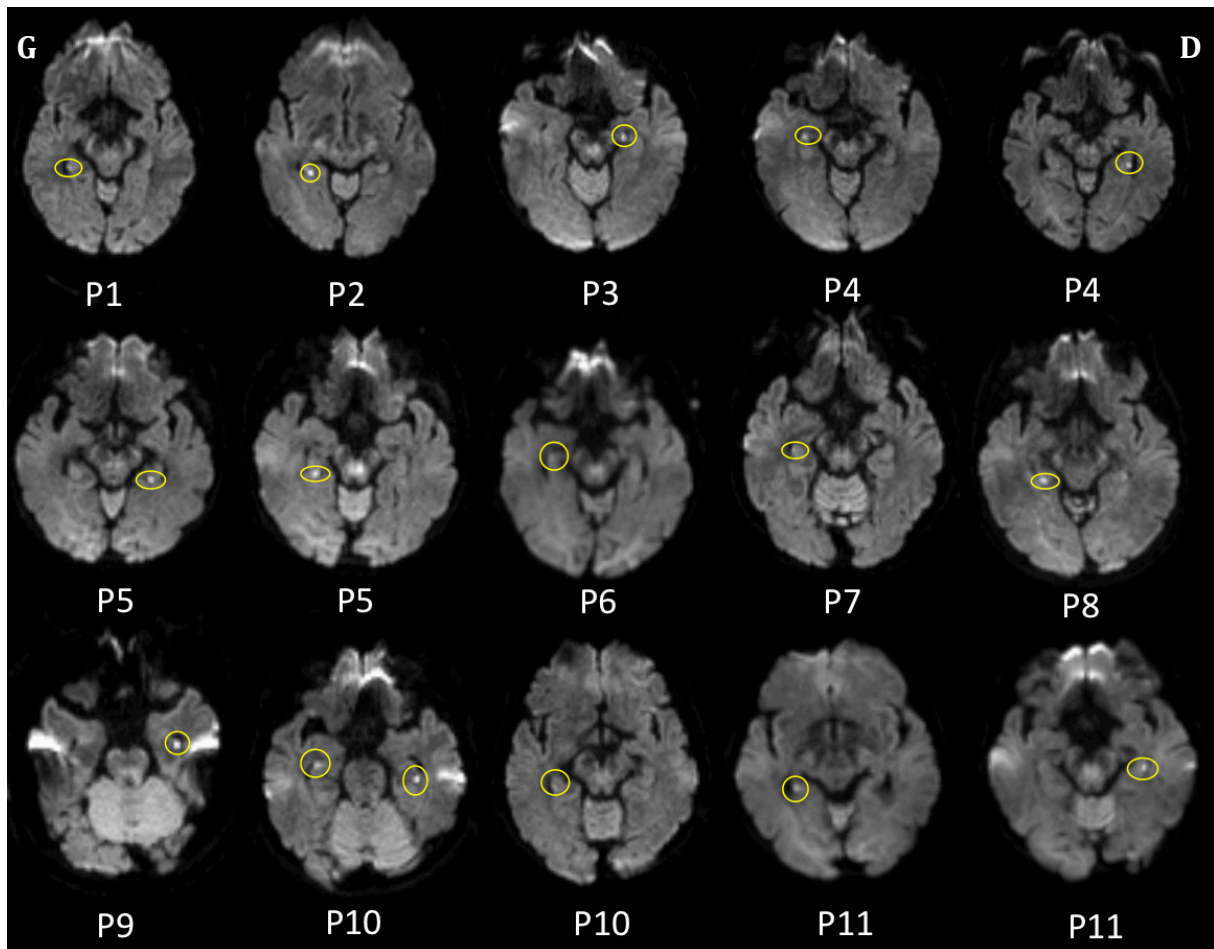
On observe un niveau de performance globale au test AnimEnScène (AES) (en %) diminué dans le groupe patients à la visite 1 comparativement au groupe contrôles. Cette différence disparaît aux autres visites. Ces résultats sont représentés dans la figure 17.



**Figure 17:** Comparaisons performances au test AnimEnScène entre patients et contrôles au cours du temps (la ligne en pointillé à 50% constitue la limite du hasard) (\*\*\*) =  $p < 0,001$  (significativité statistique) et  $d =$  taille de l'effet).

CHAPITRE 3 : ETUDE DE LA LOCALISATION DES LESIONS HIPPOCAMPIQUES EN IRM STRUCTURALE DE DIFFUSION CHEZ 13 PATIENTS

Toutes les lésions retrouvées chez 11 patients sur 13 apparaissent en Figure 18.



**Figure 18:** Lésions hippocampiques en IRM de diffusion visibles à J+3 (visite 2) chez 11 des 13 patients

Le nombre de lésions et leurs localisations sont résumés dans le tableau 4. Des lésions hippocampiques en diffusion ont été retrouvées chez 11 patients sur 13 (84%) sur l'IRM structurale réalisée à J+3 (visite 2). Ces lésions étaient bilatérales chez 4 patients (36 %). Aucune anomalie extra hippocampique n'a été retrouvée chez les 13 patients. 16 lésions hippocampiques ont été détectées à J+3. 6 étaient déjà visibles sur la première IRM réalisée en phase ictale. Aucune lésion n'a été retrouvée sur l'IRM de diffusion réalisée à 3 mois.



## RESULTATS

### Chapitre 3 : Etude en IRM structurale de diffusion chez 13 patients

93% des lésions étaient situées dans le sous champ hippocampique CA1. Tous les sujets contrôles inclus dans l'étude avaient une IRM anatomique normale (T1, T2, Diffusion).

	Visite 1: phase ictale	Visite 2: J + 3
<b>Nombre d'IRM anatomiques positives</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
<b>Nombre de lésions détectées</b>	<b>6</b>	<b>16</b>
• Droites	<b>2</b>	<b>6</b>
- Tête/Corps/Queue	1/1/0	2/4/0
- CA1	2	6
• Gauches	<b>4</b>	<b>10</b>
- Tête/Corps/Queue	1/2/1	3/6/1
- CA1	3	9
<b>Nombre de patients avec lésions bilatérales</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

**Tableau 4:** Détail des lésions en IRM structurale de diffusion

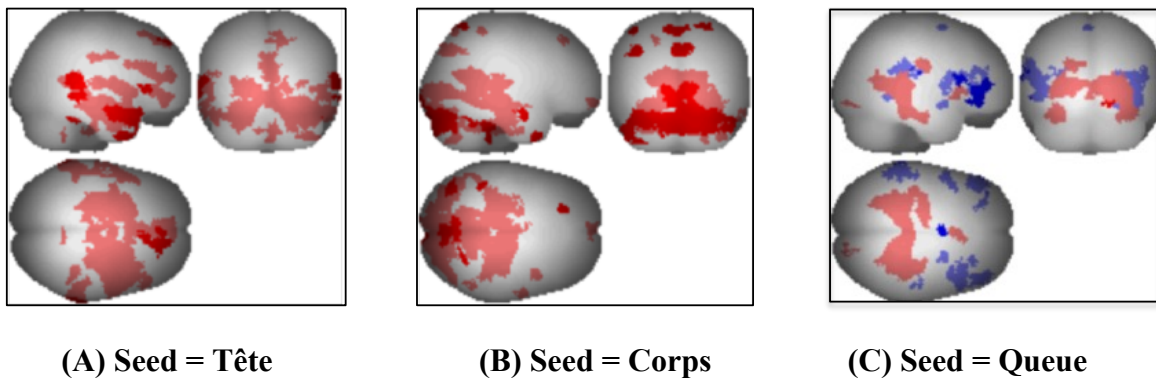
## CHAPITRE 4: ETUDE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE AU REPOS EN IRMf CHEZ 13 PATIENTS

### 1/ Methode seed to voxel

#### 1.1 Cartes de connectivité fonctionnelle au repos dans le groupe contrôles définies à partir des sous régions hippocampiques.

A chaque visite, une carte de connectivité fonctionnelle a été obtenue pour chacun des groupes et pour chacune des régions seed. 6 cartes de CF ont ainsi été obtenues pour chacun des groupes à partir des 6 sous régions hippocampiques (Tête, corps, queue de l'hippocampe droit et tête, corps, queue de l'hippocampe G). Sont présentées ici les 6 cartes de CF obtenues pour le groupe contrôles à la visite 1. La figure 19 illustre ces différentes cartes.

Chacune de ces cartes a été comparée dans le groupe contrôles. Elles sont différentes entre elles de manière significative selon les mêmes paramètres de correction statistique ( $p < 0,05$  corrigé FDR)



**Figure 19:** Cartes de connectivité fonctionnelle au repos définies à partir des sous régions hippocampiques gauches à l'aide d'une méthode seed to voxel dans le groupe contrôles (A) Tête, (B) Corps, (C) Queue. En bleu les anti corrélations. ( $p < 0,05$  corrigé FDR sur le cluster)

### 1.2 Différences de cartes de CF-hippocampiques au repos entre patients et contrôles

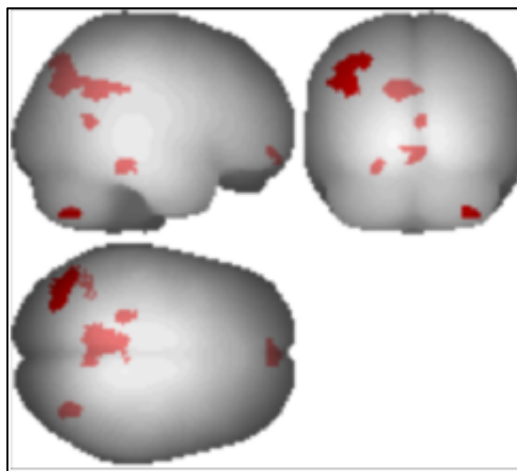
Chacune des 6 cartes obtenues a été comparée entre les 2 groupes à chaque visite.

La différence de cartes de CF définies à partir du corps de l'hippocampe gauche entre les deux groupes montre **une CF plus importante entre le corps de l'hippocampe gauche et 6 clusters** dans le groupe contrôles comparativement au groupe patients à la visite 1 (illustration figure 20).

- A la visite 1 : **Phase ICTALE**

#### Contrôles > Patients

Seed = Corps hippocampe gauche



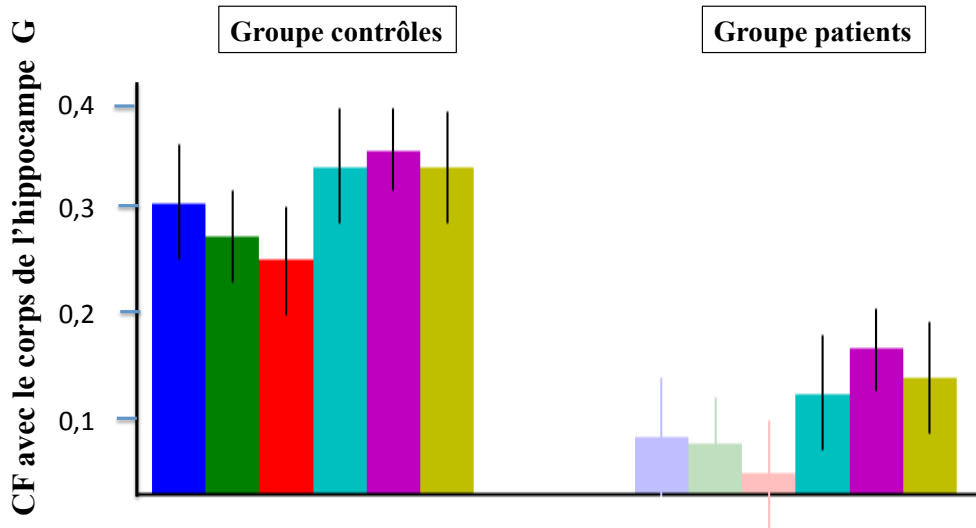
**Figure 20:** Différences de cartes de CF au repos définies à partir du corps de l'hippocampe gauche (région seed) entre contrôles et patients à la visite 1. En rouge les régions plus corrélées avec la région seed dans le groupe contrôles comparativement au groupe patients. ( $p < 0,05$  corrigé FDR sur le cluster)

Le détail en terme de localisation et nombre de voxels de ces six clusters est représenté dans le tableau suivant (tableau 5)

CLUSTER	Nombre de voxels	Localisation
Cluster 1	385	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gyrus angulaire G (BA 39)</li> <li>Cx associatifs G (BA 7 et 19)</li> </ul>
Cluster 2	381	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cx cingulaire postérieur dorsal G et D (BA 31)</li> <li>Cx associatif D (BA 7)</li> </ul>
Cluster 3	76	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cervelet</li> </ul>
Cluster 4	62	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cx préfrontal antérieur D et G (BA 10)</li> </ul>
Cluster 5	72	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cx parahippocampique G (BA 36),</li> <li>Cx perirhinal G (BA 35),</li> <li>Gyrus temporal inférieur G (BA 20)</li> </ul>
Cluster 6	62	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cx cingulaire D (BA 30),</li> <li>Cx retrosplénial D (BA 29),</li> <li>Cx cingulaire post ventral (BA 23) et dorsal D (BA 31)</li> </ul>

**Tableau 5:** Nombre de voxels et localisation des 6 clusters (Clusters obtenus par la différence de cartes de CF définies à partir du corps de l'hp G entre les deux groupes). ( $p < 0,05$  corrigé FDR sur le cluster)

La figure 21 illustre les tailles d'effet obtenues pour chacun des clusters entre les 2 groupes à la visite 1. Il existe une réduction de la CF dans le groupe patients comparativement au groupe contrôles pour chacun des clusters de manière significative et corrigé FDR pour des comparaisons multiples. Il existe une disconnexion dans le groupe patients entre le corps de l'Hp G et les clusters 1 (gyrus angulaire G, Cx associatifs G), 2 (cortex cingulaires postérieurs dorsaux et associatif D) et 3 (cervelet).



**Figure 21:** Illustration de la taille de l'effet entre les 2 groupes pour chacun des 6 clusters (Clusters obtenus par la différence de cartes de CF définies à partir du corps de l'hp G entre les deux groupes) ( $p < 0,05$  corrigé FDR sur le cluster).

Aucune différence n'a été retrouvée entre nos deux groupes pour les cartes de CF définies à partir des autres sous régions hippocampiques (tête et queue droites et gauches et corps hippocampique droit).

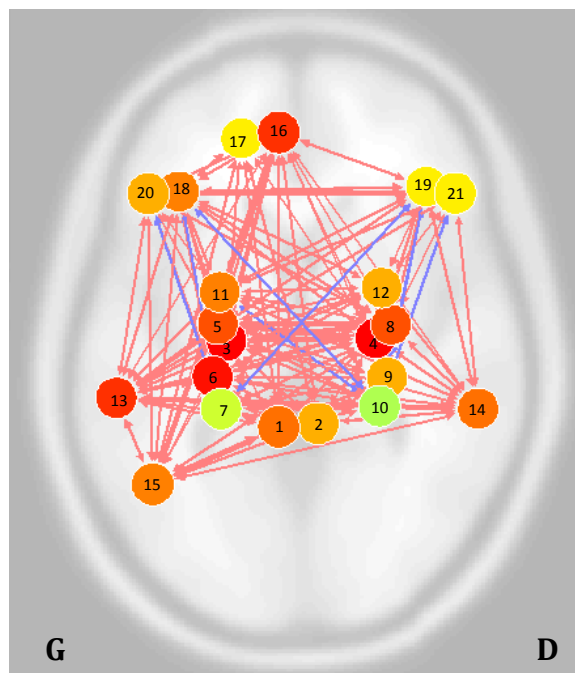
- Visites 2 et 3

Il n'existe aucune différence significative entre patients et contrôles à J+3 (visite 2) et à M+3 (visite 3) selon les mêmes paramètres de correction statistique pour chacune des cartes de CF définies à partir de toutes les sous régions hippocampiques

## 2/ Méthode ROI to ROI

### 2.1 Réseau de la mémoire épisodique au repos dans le groupe contrôles

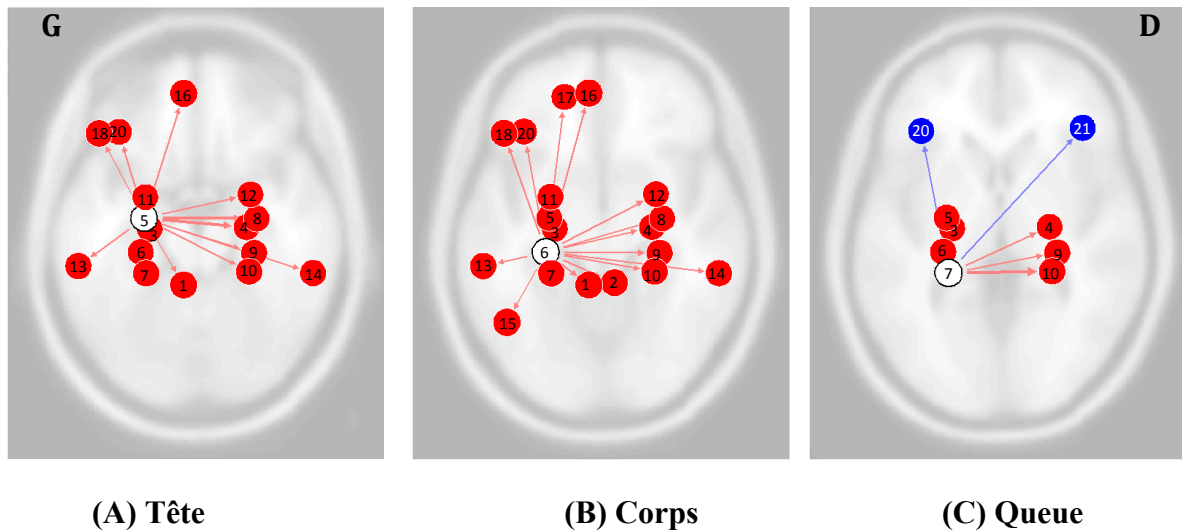
A chaque visite, la CF au sein du réseau de la mémoire épisodique a pu être évaluée pour chacun des groupes. La figure 22 représente le réseau de la mémoire épisodique obtenu chez les contrôles en ROI to ROI à la visite 1.



**Figure 22:** Réseau de la mémoire épisodique dans le groupe contrôles à la visite 1 selon une méthode ROI to ROI ( $p < 0,05$  corrigé FDR). En bleu les anti corrélations

(1) = Cortex cingulaire postérieur G; (2) = Cortex cingulaire postérieur D; (3) = Parahippocampe G; (4) = Parahippocampe D; (5) Tête hippocampe G; (6) = Corps hippocampe G; (7) = Queue hippocampe G; (8) = Tête hippocampe D; (9) = Corps hippocampe D; (10) = Queue hippocampe D; (11) = Amygdale G; (12) = Amygdale D; (13) = Gyrus temporal médian G; (14) = Gyrus tempore médian D; (15) = Gyrus angulaire G; (16) = Gyrus frontal supérieur médial G; (17) = Gyrus frontal orbital supérieur G; (18) = Gyrus frontal inférieur pars triangularis G; (19) = Gyrus frontal inférieur pars triangularis; (20) = Gyrus frontal inférieur orbitaire G; (21) = Gyrus frontal inférieur orbitaire D

La figure 23 représente les liens de CF de chaque sous région hippocampique dans le réseau de la mémoire épisodique chez les sujets contrôles à la visite 1.



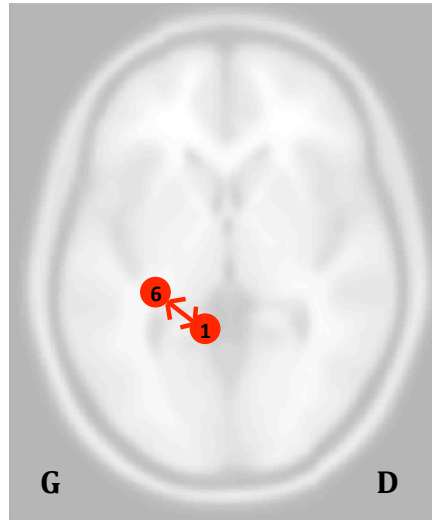
**Figure 23:** Connexions fonctionnelles des sous régions hippocampiques gauches (A) au sein du réseau de la mémoire épisodique chez les contrôles à partir d’une méthode ROI to ROI ( $p < 0,05$  corrigé FDR). En bleu les anti corrélations.

(1) = Cortex cingulaire postérieur G; (2) = Cortex cingulaire postérieur D; (3) = Parahippocampe G; (4) = Parahippocampe D; (5) Tête hippocampe G; (6) = Corps hippocampe G; (7) = Queue hippocampe G; (8) = Tête hippocampe D; (9) = Corps hippocampe D; (10) = Queue hippocampe D; (11) = Amygdale G; (12) = Amygdale D; (13) = Gyrus temporal médian G; (14) = Gyrus tempore médian D; (15) = Gyrus angulaire G; (16) = Gyrus frontal supérieur médial G; (17) = Gyrus frontal orbital supérieur G; (18) = Gyrus frontal inférieur pars triangularis G; (19) = Gyrus frontal inférieur pars triangularis; (20) = Gyrus frontal inférieur orbitaire G; (21) = Gyrus frontal inférieur orbitaire D

## 2.2 Différences de CF dans le réseau de la mémoire épisodique entre patients et contrôles

- A la visite 1 : **Phase ICTALE**

La différence de CF dans le réseau de la mémoire épisodique entre les 2 groupes à la visite 1 montre une **CF plus importante entre le corps de l’hippocampe gauche et le cortex cingulaire postérieur gauche** dans le groupe contrôles comparativement au groupe patients à la visite 1 (illustration figure 24).

**Contrôles > Patients**

**Figure 24:** Différences entre patients et contrôles observées au sein du réseau de la mémoire épisodique à la visite 1 définies selon une méthode ROI to ROI. En rouge les régions plus connectées entre dans le groupe contrôles comparativement au groupe patients.

( $p < 0,05$  corrigé FDR)

(1) = *Cortex cingulaire postérieur G*; (6) = *Corps hippocampe G*

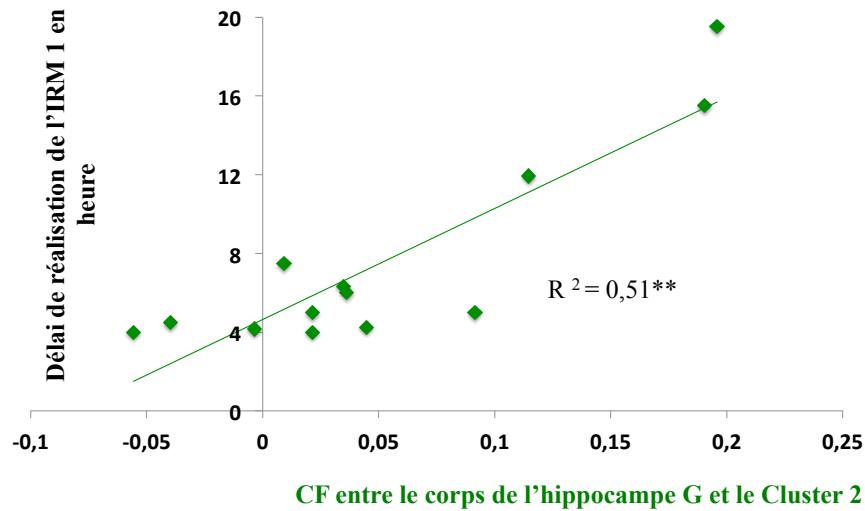
- Visites 2 et 3

Il n'existe aucune différence significative entre patients et contrôles à J+3 (visite 2) et à M+3 (visite 3) selon les mêmes paramètres de correction statistique

### **3/ Corrélations entre connectivité fonctionnelle en seed to voxel et délai de réalisation de l'IRM fonctionnelle en phase ictale**

La figure 25 indique la présence d'une corrélation positive entre le délai de réalisation de l'IRM à la phase aiguë de l'ictus amnésique et l'augmentation de la CF entre le corps de l'Hp G et des régions pariétales et associatives. En d'autres termes la perturbation de la CF est plus importante à la phase hyper-aiguë de l'ictus amnésique et semble se normaliser progressivement au cours du temps.



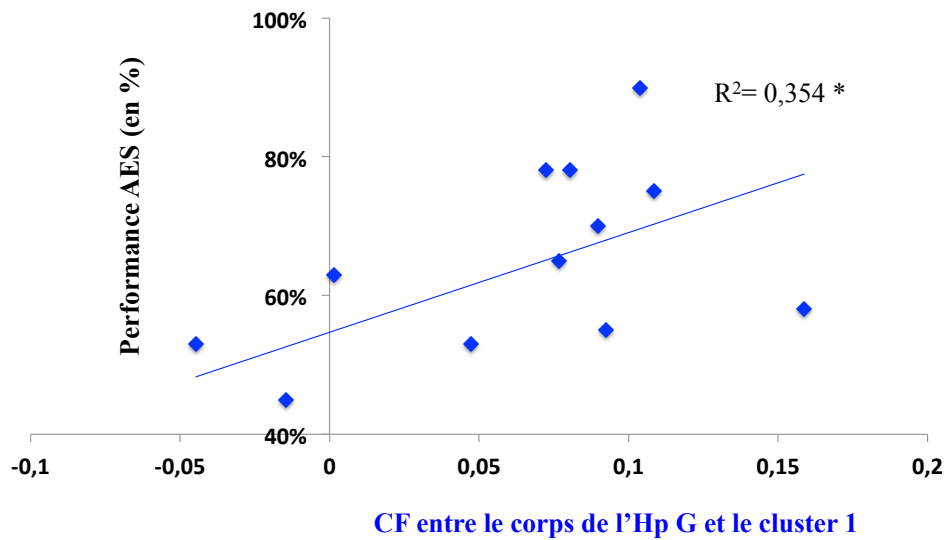


**Figure 25:** Corrélation entre le délai de réalisation de l'IRM par rapport au début des symptômes et la CF entre le corps de l'hippocampe G et le cluster 2 (cortex cingulaires postérieurs dorsaux bilatéraux (BA 31) et cortex associatif droit (BA 7)) en phase ictale dans le groupe patients.  $R^2$ = coefficient de détermination de Spearman, \*\* =  $p < 0,01$  (significativité statistique)

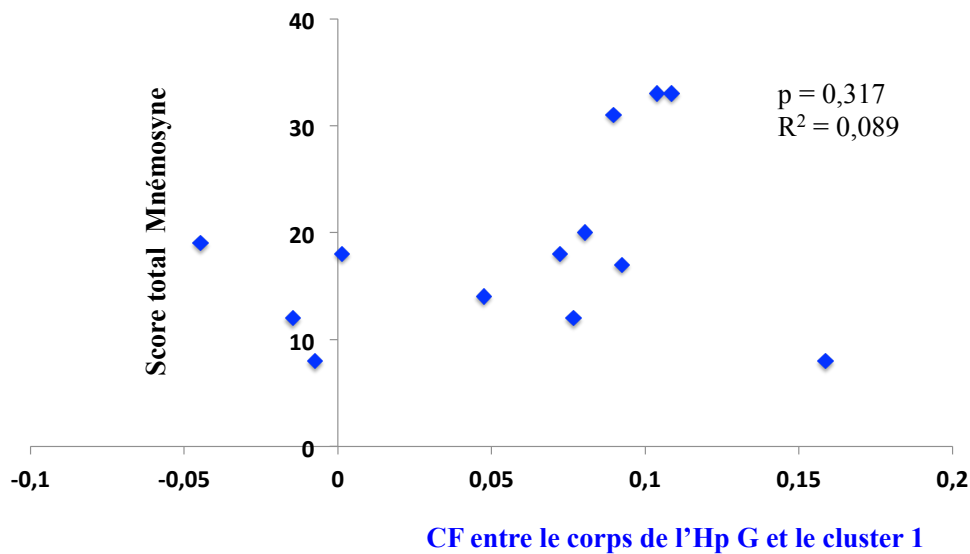
Nous avons retrouvé une corrélation positive significative entre le corps de l'Hp G et le cluster 6 ( $p = 0,008$  et  $R^2=0,509$ ).

#### 4/ Corrélations entre connectivité fonctionnelle en seed to voxel et performances en mémoire

La figure 26 indique la présence d'une corrélation positive entre les performances au test de mémoire de reconnaissance AnimEnScène et le niveau de CF entre le corps de l'Hp G et le gyrus angulaire G et les cortex associatifs G. Aucune corrélation n'a été retrouvée avec le test de mémoire épisodique mnémosyne (illustration figure 27)



**Figure 26:** Corrélation entre les performances au test de mémoire de reconnaissance AES et la CF entre le corps de l'hippocampe G et le cluster 1 (gyrus angulaire G (BA 39), cortex associatifs G (BA 7 et 19)) en phase ictale dans le groupe patients.  $R^2$ = coefficient de détermination de Spearman, \* =  $p < 0,05$  (significativité statistique)



**Figure 27:** Corrélation entre les performances au test de mémoire épisodique Mnémosyne et la CF entre le corps de l'hippocampe G et le cluster 1 (gyrus angulaire G (BA 39), cortex associatifs G (BA 7 et 19)) en phase ictale dans le groupe patients ( $R^2$ = coefficient de détermination de Spearman,  $p$  = significativité statistique)

Le tableau 6 reprend les résultats des tests de corrélation entre le CF (entre le corps de l'hippocampe G et chacun des clusters) et les épreuves de mémoire (AnimEnScène et Mnémosyne) dans le groupe patients en phase ictale.

Connectivité fonctionnelle entre le corps de l'Hp G et les clusters:	Performances score total Mnémosyne	Performances score total AnimEnScène
Cluster 1	p = 0,317 (R <sup>2</sup> = 0,089)	<b>p = 0,034 (R<sup>2</sup> = 0,354)</b>
Cluster 2	p = 0,830 (R <sup>2</sup> = 0,004)	p = 0,736 (R <sup>2</sup> = 0,010)
Cluster 3	p = 0,798 (R <sup>2</sup> = 1,006)	p = 0,486 (R <sup>2</sup> = 0,044)
Cluster 4	p = 0,260 (R <sup>2</sup> = 0,112)	p = 0,305 (R <sup>2</sup> = 0,094)
Cluster 5	p = 0,331 (R <sup>2</sup> = 0,086)	p = 0,475 (R <sup>2</sup> = 0,047)
Cluster 6	p = 0,285 (R <sup>2</sup> = 0,101)	p = 0,427 (R <sup>2</sup> = 0,057)

**Tableau 6:** Tests de corrélation entre CF et épreuves de mémoire dans le groupe patients à la visite 1 (R<sup>2</sup>= coefficient de détermination de Spearman, p = significativité statistique).

## **PARTIE 4: DISCUSSION**

---

L'objectif de notre étude était la mise en évidence d'une altération de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire épisodique en IRMf de repos dans un groupe de patients à la phase aiguë d'un ictus amnésique comparé à un groupe de sujets contrôles.

Malgré le challenge que constituait le recrutement des patients en phase ictale (une incidence annuelle d'environ 5 personnes pour 100000 habitants an et la brièveté des épisodes) nous avons réussi à inclure 13 patients en 18 mois.

### **1/ Principaux résultats**

Nous montrons au terme de ces analyses une importante diminution de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire épisodique à la phase aiguë de l'ictus amnésique chez 13 patients. L'altération de la CF en période ictale s'étend donc au delà de l'hippocampe, vers les régions temporales (structures sous hippocampiques, gyrus temporal inférieur), frontales (cortex cingulaires, cortex préfrontal), pariétales (gyrus angulaire, cortex retrosplenial et cingulaires postérieurs) et associatives impliquées en mémoire épisodique, en mémoire de reconnaissance et en imagerie mentale. L'hippocampe apparaît dans notre étude comme l'un des principaux « nœuds » de connectivité dans le réseau de la mémoire épisodique conformément aux données de la littérature (Maguire and Mummery, 1999); (Maguire et al, 2000); (Maguire et al, 2003). Il semblerait qu'en période ictale, le corps de l'hippocampe G corresponde à la zone fonctionnelle la plus perturbée au sein de ce réseau. Nous montrons, qu'il ne s'agit pas simplement d'une réduction de la CF mais d'une véritable disconnexion entre le corps de l'hippocampe G et certaines régions pariétales et associatives (le gyrus angulaire gauche, les cortex cingulaires postérieurs dorsaux et les cortex associatifs).

C'est à mon sens cette disconnexion qui rend compte de la sévérité du tableau amnésique à la phase aiguë. Les conséquences d'une telle disconnexion entre ces structures s'envisagent selon le rôle de ces structures et des connexions inter-structurales en mémoire.

Le cortex cingulaire postérieur (CCP) est situé dans la partie postérieure du lobe pariétal. Les études en neuroimagerie fonctionnelle ont montré le rôle important du CCP dans la récupération d'un souvenir épisodique. De nombreux travaux illustrent le rôle de la

connectivité fonctionnelle entre les régions hippocampiques et le CCP en terme de performance en mémoire autobiographique épisodique (Cabeza et St Jacques 2007); (Svoboda et al, 2006); (Zhang et al, 2009); (Wang et al, 2010). Le CCP est connu pour son rôle dans les processus attentionnels de type « TOP-DOWN » permettant la sélection de stimuli extérieurs basés sur des objectifs intérieurs propres à l'individu. Il pourrait ainsi servir de « support attentionnel » à la récupération d'une information en mémoire (Wagner et al, 2005); (Cabeza et al, 2008); (Ciaramelli et al, 2008). Le gyrus angulaire forme avec le gyrus supramarginal le cortex pariétal ventral. Le cortex pariétal ventral, classiquement connu pour son rôle dans les processus attentionnels (Mesulam 1981), est également connu pour son implication dans la réorientation de l'attention suite à un stimulus sensoriel extérieur (Corbetta et al, 2002, 2008). Le cortex pariétal ventral serait responsable de processus attentionnels de type « BOTTOM UP ». Sa partie dorsale (gyrus angulaire) jouerait un rôle dans le recrutement des ressources attentionnelles nécessaires à la récupération de souvenirs. Sa partie antérieure (gyrus supramarginal) serait associée à la capture attentionnelle provoquée par la récupération du souvenir. Les ressources attentionnelles nécessaires augmenteraient avec le degré contextuel du souvenir. Les études de CF montrent que ces 2 régions appartiennent à 2 réseaux de connectivité distincts. Les études de CF montrent l'importance de la CF entre le gyrus angulaire et l'hippocampe et son implication en mémoire (Daselarr et al, 2013). De nombreuses études en IRMf ont également confirmé son implication dans la recollection (Henson et al, 1999); (Eldridge et al, 2000); (Wheeler et Buckner, 2004); (Yonelinas et al, 2005); (Daselarr et al, 2006 et 2013) et la mémoire épisodique (Ciaramelli et al, 2008); (Vilberg et Rugg, 2008).

Selon le modèle Attention to Memory (AtoM) (Cabeza et al, 2008); (Ciaramelli et al, 2008), les cortex pariétaux dorsaux et ventraux joueraient ainsi différents rôles dans la récupération d'un souvenir épisodique, reflet de leurs fonctions distinctes dans le domaine attentionnel.

Il existe un large chevauchement entre ces régions déconnectées de l'hippocampe et les régions du « Réseau par Défaut » (Greicius et al, 2003); (McKiernan et al, 2003); (Buckner et al, 2005; 2008); (Mantini et al, 2007); (Christoff et al, 2008).

Le cortex cingulaire postérieur (PCC) est l'un des principaux « Hubs » du DMN considérés comme les régions à très fortes densité de connectivité (Greicius et al, 2003); (McKiernan et al, 2003); (Buckner et al, 2005, 2009); (Mével et al, 2010). Le rôle cognitif du DMN reste

aujourd'hui imprécis, mais il interviendrait dans la recollection de souvenirs épisodiques autobiographiques, dans une activité introspective, et une projection de soi dans le futur, engagée pendant le repos (Andreasen et al, 1995); (Svoboda et al, 2006); (Addis et al, 2007) (Buckner et al, 2008); (Spreng et al, 2009). La raison pour laquelle ce réseau est particulièrement vulnérable à la phase aiguë de l'ictus amnésique reste à mieux comprendre. Néanmoins, on imagine aisément les conséquences fonctionnelles d'une disconnexion impliquant l'un de ses principaux Hubs.

Les modifications de la CF observées en période ictale sont bilatérales mais prédominent dans l'hémisphère gauche. Plusieurs études en IRM fonctionnelle (IRMf) d'activation insistent sur l'importance de la latéralité hippocampique selon le type de matériel à mémoriser. Il semblerait que l'hippocampe droit soit impliqué dans l'encodage d'informations visuo-spatiales et que l'hippocampe gauche participe davantage à l'encodage d'informations verbales. D'autres travaux montrent l'implication d'un réseau à prédominance médiale et latéralisé à gauche dans la récupération de souvenirs autobiographiques (Maguire et Mummery, 1999); (Maguire et al, 2000); (Conway et al, 2001); (Maguire et al, 2003); (Piefke et al, 2003); (Addis et al, 2004).

Il convient de préciser que cette étude n'avait pas pour but d'expliquer la physiopathologie de l'ictus amnésique mais d'expliquer l'atteinte mnésique observée en période ictale. L'hypothèse selon laquelle l'ictus serait lié à une perturbation transitoire d'un large réseau mnésique dans les suites d'un trigger semble ici se confirmer. L'hippocampe perçu comme un « nœud » central au sein du réseau de la mémoire épisodique, serait également le site d'une disconnexion avec le reste du réseau en période ictale chez les patients.

## **2/ Des résultats concordants avec les données de la littérature dans l'ictus amnésique**

Ces résultats sont concordants avec les précédents travaux menés en neuroimagerie (PET et IRMf d'activation) qui montrent des anomalies dans un réseau incluant les régions temporo limbiques et frontales (LaBar et al, 2002); (Westmacott et al, 2008); (Park et al, 2013).

Nos travaux rejoignent également les récents travaux menés en IRMf de repos (Peer et al, 2014). Pour définir les aires cérébrales constitutives du réseau de la mémoire épisodique les auteurs ont employé 2 différentes méthodes d'analyse de connectivité fonctionnelle. Une

analyse « data driven » basée sur les connections fonctionnelles les plus reproductibles entre l'hippocampe et le reste du cerveau retrouvées dans un groupe de sujets contrôles à l'aide d'une méthode *seed to voxel* et une analyse basée sur les données de la littérature (Svoboda et al, 2006) sur les aires cérébrales fonctionnelles constitutives du réseau de la mémoire épisodique. Ce réseau était partiellement similaire à celui défini par la première méthode (65%). Ils ont ensuite employé une méthode ROI to ROI visant à étudier les corrélations spontanées au repos entre les différentes régions cérébrales au sein de ces réseaux mnésiques préalablement définis. Nos résultats sont confirmés par deux méthodes de traitement des données de connectivité. Une méthode *seed to voxel* basée sur l'hypothèse que l'altération fonctionnelle observée au cours de l'ictus amnésique serait majeure dans les régions hippocampiques. Et une méthode *ROI to ROI* basée sur l'hypothèse que les modifications fonctionnelles s'étendraient au delà de l'hippocampe dans le réseau de la mémoire épisodique. Les modifications de la CF au repos que nous observons avec une méthodologie différente (*méthode seed to voxel*) renforcent ici l'idée d'une réelle altération fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire dépassant le cadre hippocampique à la phase aiguë de l'ictus amnésique. Une seule étude a étudié les sous réseaux hippocampiques en SPECT au décours de l'ictus amnésique. Il semblerait qu'une localisation postérieure des lésions hippocampiques en diffusion soit associée à une hypoperfusion dans un réseau postérieur temporal, pariétal occipital et cérébelleux. Des lésions antérieures seraient associées à une hypoperfusion dans un réseau temporofrontal antérieur (Park et al, 2013).

### **3/ Apport de notre travail dans la compréhension de l'ictus amnésique**

Notre travail offre de nombreux avantages par rapport aux études antérieures. Il permet de préciser la dynamique des modifications de la connectivité fonctionnelle au cours de l'ictus amnésique. Nous montrons pour la 1<sup>ère</sup> fois le caractère totalement réversible de ces altérations fonctionnelles à 72h du début de l'ictus amnésique. Ces perturbations fonctionnelles offrent enfin un substrat dynamique à l'atteinte mnésique observée dans cette pathologie. Nous montrons l'existence de corrélations positives entre la CF et le délai de réalisation de l'IRM par rapport au début de l'ictus amnésique. La réalisation d'une épreuve parallèle des 5 mots et d'une nouvelle épreuve d'orientation à la sortie de l'IRM constitue un des points forts de notre étude car elle nous permet d'effectuer des sous groupes d'analyses

sur des données quantifiées. Nous avons ainsi pu séparer des patients « en phase ictale », des patients « en phase peri-ictale » et des patients en « phase post-ictale ».

Notre étude offre l'avantage de combiner une analyse « lésionnelle » à une analyse fonctionnelle comparativement aux études préalables. Nos résultats en terme d'imagerie structurale sont conformes aux données de la littérature. L'atteinte hippocampique lésionnelle en diffusion est le plus souvent latéralisée (Bartsch et al, 2006). Les lésions prédominent dans la tête et le corps de l'hippocampe et sont situées pour la majorité dans le sous champ amonien CA1. Elles se situent au sein de « noeuds stratégiques », sites de perturbation fonctionnelle maximale en période ictale chez les patients. Toutes les lésions ont disparu à 3 mois. La dynamique d'apparition différée, et le caractère très localisé de ces lésions constituent un argument de poids contre l'hypothèse d'une physiopathologie de type ischémique. Les analyses des facteurs de risque cardiovasculaire montrent cependant une augmentation de l'HTA dans le groupe patients. Ce résultat est contraire aux données de la littérature qui montrent l'absence de différence en terme de facteurs de risque avec une population contrôle (Mangla et al, 2013); (Romero et al, 2013). Il peut être expliqué par la petite taille de notre population.

Nous avons segmenté l'hippocampe pour nos analyses compte tenu des données actuellement disponibles en terme de CF hippocampique. Le rôle de l'HP avait historiquement été pensé selon le circuit trisynaptique mais les études en neuroimagerie fonctionnelle ont permis de redéfinir son rôle fonctionnel selon un axe antéro-postérieur (Poppenk et al, 2013). Un premier modèle proposé par Moser et Moser (1998), sur des modèles animaux, suggérait que la mémoire épisodique était supportée par les 2/3 postérieurs de l'hippocampe de manière isolée. Ces hypothèses reposaient sur l'existence de connections anatomiques distinctes entre la partie antérieure et postérieure de l'hippocampe. Ce modèle a ensuite été adapté à l'homme à l'aide d'études en neuroimagerie fonctionnelle montrant la prédominance de l'activation de l'hippocampe postérieur durant des tâches de mémoire quelle qu'en soit la modalité (Stern et al, 1996). Le modèle HIPER (Hippocampal Encoding/Retrieval) basé sur une revue de 52 études en imagerie par tomographie de positons propose une division rostro-caudale de l'hippocampe selon le processus mnésique impliqué. L'encodage d'une nouvelle information serait assuré essentiellement par sa partie antérieure alors que sa récupération activerait davantage sa partie postérieure (Lepage et al, 1998). Mc Cormick et al, 2015 précise que

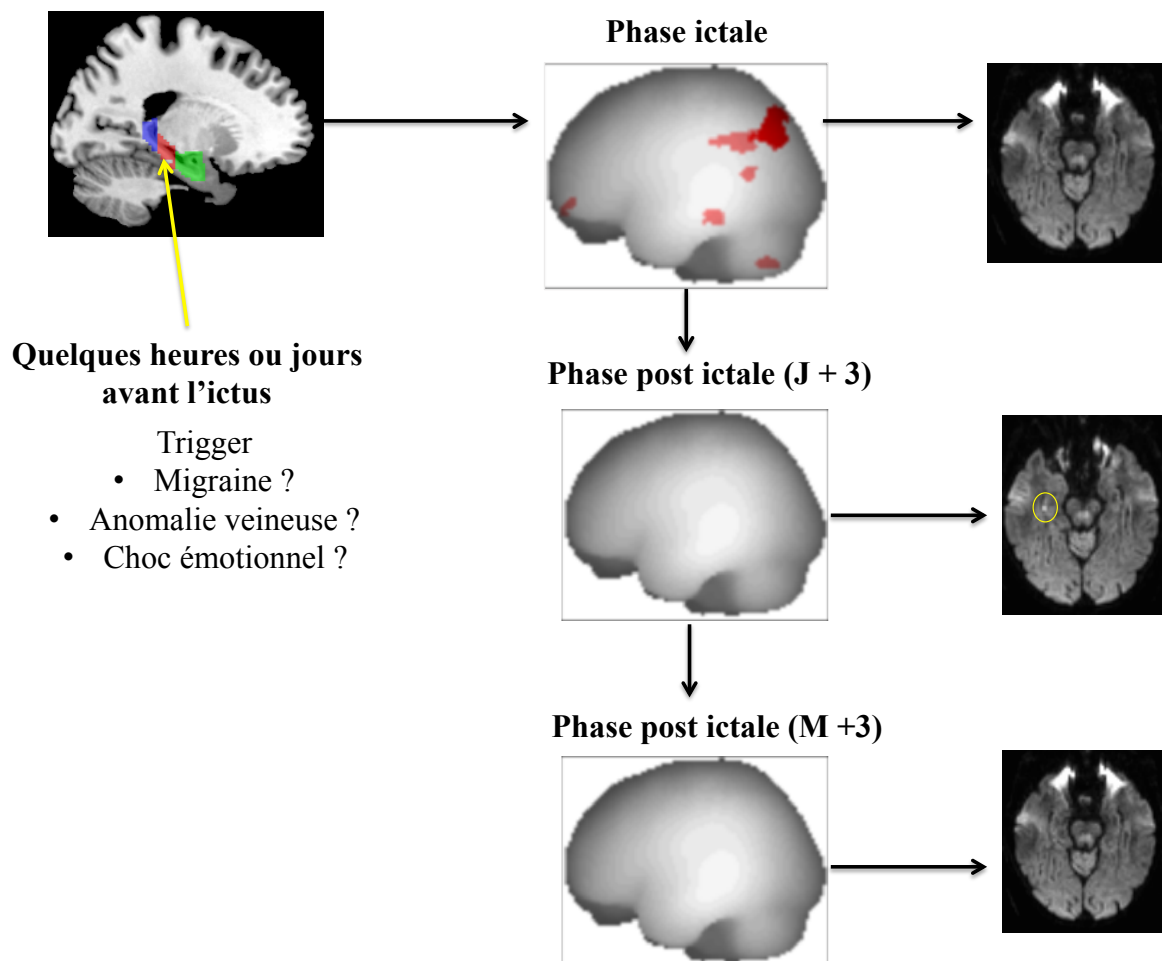


l'hippocampe antérieur serait activé en cas de récupération de concepts généraux (mémoire sémantique générale décontextualisée) et l'hippocampe postérieur serait activé lors de la recollection d'un souvenir épisodique (mémoire contextualisée). L'ensemble de ces travaux a permis de considérer la dichotomie fonctionnelle au sein du LTI non plus selon un axe vertical mais antéro-postérieur. Aggleton et Brown proposent l'existence de deux circuits parallèles et indépendants impliquant le LTI et les structures diencephaliques. L'un centré sur le cortex perirhinal et connecté au noyau dorso-médian du thalamus et aux cortex frontaux aurait un rôle critique en terme de mémoire décontextualisée (mémoire sémantique et familiarité), l'autre centré sur l'hippocampe, le fornix, les noyaux antérieurs du thalamus, le cortex rétrosplénial et le cortex entorhinal serait crucial pour la mémoire contextualisée (mémoire épisodique et processus de recollection) (Mishkin et al, 1997); (Brown et al, 2010); (Aggleton et al 2012). Des études récentes de connectivité fonctionnelle en IRMf au repos précisent l'existence de sous réseaux mnésiques. Deux réseaux mésio-temporaux distincts ont été mis en évidence en IRMf de repos (Kahn et al, 2008) : Un *réseau temporal antérieur*, comportant le cortex perirhinal, entorhinal, la tête de l'hippocampe et le cortex temporal antéro-latéral ; et un *réseau temporal postérieur*, incluant le cortex parahippocampique, le corps de l'hippocampe, le lobule pariétal inférieur, le cortex rétrosplénial, le cingulum postérieur et une portion du cortex médio-ventral préfrontal. D'autres travaux plus récents semblent confirmer ces données (Libby et al, 2012). La CF au repos au sein d'un réseau temporal antérieur (cortex perirhinal, entorhinal, la tête de l'hippocampe, l'amygdale et le cortex temporal latéral) serait corrélée positivement aux performances en tâche de mémoires antérograde et rétrograde décontextualisées (Gour et al, 2011). Une étude plus récente suggère l'existence de 3 réseaux de connectivité fonctionnelle au sein de l'hippocampe. Cette segmentation fonctionnelle rejoint la segmentation anatomique connue selon la tête, le corps, et la queue (Zarei et al, 2013). Les données obtenues dans notre étude en terme de connectivité à partir de ces sous régions hippocampiques confirment l'existence de trois sous réseaux distincts.

L'étude de ces sous réseaux dans le modèle de l'ictus amnésique nous a permis de préciser que la perturbation fonctionnelle en période ictale impliquerait davantage un réseau de connectivité postérieur. Il semblerait que le corps de l'hippocampe G corresponde à une zone stratégique au sein de ce réseau. Les données que nous obtenons en terme de CF laissent donc supposer que l'ictus soit, pour une part non négligeable, lié à un défaut de récupération de l'information.

C'est également la 1<sup>ère</sup> étude à avoir combiné une évaluation neuropsychologique à une analyse de connectivité. Les résultats de l'étude comportementale nous permettent d'affiner nos hypothèses en ce qui concerne les réseaux supposés altérés à la phase aiguë d'un ictus amnésique. Les résultats obtenus aux tests d'Information de la WAIS III et des fluences verbales sémantiques suggèrent la préservation des processus mis en jeu dans la récupération de connaissances sémantiques en mémoire rétrograde. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature (Guillery et al, 2001); (Guillery-Girard et al, 2004). La diminution des performances chez les patients au test des Codes de la WAIS III peut être expliquée par un trouble de la mémoire à court terme que l'on retrouve également à travers le nombre très élevé de répétitions au test des fluences verbales à la phase aiguë. Néanmoins la possibilité d'une diminution de la vitesse de traitement de l'information pouvant s'inscrire dans un trouble plus global des fonctions exécutives reste à envisager. Les résultats obtenus sur l'échelle d'anxiété nous permettent d'affirmer que ces performances ne sont pas liées à un état de stress plus important chez les patients. Les données que nous observons à l'épreuve des Codes WAIS III à la phase aiguë sont peu communes. En effet il est plus classiquement admis qu'il n'existe pas de trouble des fonctions « extra mnésiques » à la phase aiguë d'un ictus amnésique (Hodges et Warlow, 1990); (Eustache et al, 1997); (Guillery et al, 2001); (Quinette et al, 2003). Les tailles d'effet obtenues restent néanmoins inférieures à celles obtenues entre nos 2 groupes en terme de performances « mnésiques » (Mnémosyne et AnimEnScène) à la phase aiguë. Les résultats observés au test Mnémosyne en phase ictale sont attendus, les performances des patients sont effondrées. Nous avons pour objectif lors de la conception du test Mnémosyne de mettre au point et normaliser un « outil écologique » d'évaluation de la mémoire épisodique antérograde au moyen d'un test réalisable dans le bureau du clinicien et consistant en différents mini épisodes, tels que l'on peut en vivre au quotidien et donc au plus proche des conceptions actuelles de la mémoire. Cette étude confirme la faisabilité de cette épreuve. Les analyses comportementales obtenues au test de mémoire de reconnaissance en modalité visuelle « AnimEnScène » suggèrent une altération multimodale des capacités mnésiques en phase ictale chez les patients (verbale et visuelle, mémoire et reconnaissance). Les résultats obtenus à l'épreuve des fluences verbales phonologiques à la visite 2 sont surprenants. Cette différence entre les deux groupes est probablement liée à un effet test-retest plus important dans le groupe contrôles, qui ne se traduirait pas dans sur le test des fluences sémantiques habituellement considéré comme plus facile. L'ensemble de ces analyses

comportementales repose sur des statistiques non paramétriques en raison du petit nombre de patients mais la grande significativité des résultats obtenus conforte l'idée qu'il seront par la suite confirmés. Nous avons conscience que l'utilisation du  $d$  de Cohen dans de petits échantillons constitue une réelle limite à son interprétation.



**Figure 28:** Evolution des modifications structurales et fonctionnelles au cours des différentes phases de l'ictus amnésique

#### 4/ Limites de l'étude et perspectives

Une des principales limites de cette étude est l'absence de corrélation entre les données neuropsychologiques et les données de CF. Nous avons retrouvé une seule corrélation positive entre l'épreuve de mémoire de reconnaissance (AnimEnScène) et la CF entre le corps de

l'hippocampe gauche et le gyrus angulaire G et les cortex associatifs. Aucune corrélation n'a été retrouvée avec le test de mémoire épisodique (Mnémosyne). L'absence de corrélation entre les scores d'inclusion (5 mots et épreuve d'orientation) et la CF est directement liée à l'absence de répartition de ces scores, et un intervalle interquartile trop étroit chez les patients. Il est possible que nous ne retrouvions pas de corrélation pour l'instant car nous avons pris en compte des réseaux focalisés en terme de CF entre le corps de l'hippocampe G et chacun des clusters de manière individuelle. Comme illustré précédemment il semblerait que les fonctions mnésiques soient supportées par de plus larges réseaux de CF. Il serait donc intéressant de corréler ces performances avec un coefficient de corrélation moyen de l'ensemble des clusters. Ces analyses feront l'objet d'une étude ultérieure. Une analyse fine des données comportementales fait l'objet d'une deuxième étude actuellement en cours. Notre objectif est d'étudier les capacités de jugement métamnésique, les mécanismes de familiarité et de recollection à la phase aiguë de l'ictus amnésique à l'aide du test AnimenScène. Nous étudions également les sous scores d'encodage, et de rappel en mémoire épisodique à l'aide de Mnémosyne. Nous espérons à terme pouvoir corréler ces « sous scores » aux données de CF pour préciser le rôle cognitif de ces sous réseaux de CF.

Certains points méthodologiques en IRMf pourraient également être améliorés. Dans les étapes de prétraitement, les images ont été recalées sur un template de référence et non sur le T1 de chaque sujet. Les hippocampes ont été définis à partir de l'Atlas automatisé d'anatomie cérébrale (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al, 2002). Ces éléments ne prennent pas en compte la possibilité d'une variabilité inter-individuelle et peuvent donc être responsables d'un certain overlap entre régions anatomiques. Les futures analyses pourraient prendre en compte cette variabilité afin de renforcer la puissance de notre étude. Une segmentation hippocampique antéro-postérieure pourrait être effectuée plutôt qu'une segmentation selon 3 sous régions car les données disponibles dans la littérature en terme de réseau hippocampique antéro-postérieur semblent actuellement plus nombreuses.

Nous n'avons pas encore analysé les données de CF dans le groupe « péri-ictal », malgré un nombre limité de patients (n=7) il sera intéressant de regarder le profil de normalisation de la CF chez ces patients.

## **PARTIE 5: CONCLUSION**

---

Cette étude, en utilisant l'IRM fonctionnelle de repos, avait pour objectif d'étudier le réseau de la mémoire épisodique à la phase aiguë d'un ictus amnésique. Nous montrons au terme de ces analyses l'existence d'une disconnexion fonctionnelle au sein de ce réseau en période ictale chez 13 patients. Dans l'analyse comportementale, le trouble de la mémoire contextualisée et l'atteinte des fonctions exécutives observés en phase ictale témoignent de l'altération d'un large réseau fonctionnel dépassant le cadre hippocampique. Bien que notre étude ne permette pas d'expliquer la physiopathologie exacte de l'ictus amnésique, elle offre un substrat fonctionnel dynamique à la sévérité de l'atteinte mnésique observée en période ictale. Les analyses menées à 72h montrent une normalisation de l'évaluation neuropsychologique et de l'imagerie fonctionnelle. L'ensemble des données s'accorde sur la nature réversible des altérations cérébrales et confirme le caractère fonctionnel du mécanisme en jeu dans l'ictus amnésique. Les lésions structurales visibles à 72h dans la partie CA1 de l'hippocampe (principal nœud du réseau de la mémoire épisodique) ne seraient que la trace de cette large perturbation fonctionnelle. Ces résultats préliminaires constituent la preuve d'une dissociation entre lésion structurale et atteinte fonctionnelle dans cette affection. Nos futures analyses s'attacheront à étudier les corrélations entre les performances cognitives et les données de connectivité fonctionnelle. A terme, nous espérons au travers du modèle de l'ictus amnésique pouvoir préciser l'anatomie et le rôle cognitif de ces sous réseaux mnésiques et ainsi étendre nos connaissances à d'autres pathologies de la mémoire.

- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, *14*(6), 752–62. doi:10.1002/hipo.10215
- Addis, D. R., Moscovitch, M., & McAndrews, M. P. (2007). Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain : A Journal of Neurology*, *130*(Pt 9), 2327–42. doi:10.1093/brain/awm166
- Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Arndt, S., Cizadlo, T., Rezai, K., Watkins, G. L., ... Hichwa, R. D. (1995). I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives. *NeuroImage*, *2*(4), 284–295. doi:10.1006/nimg.1995.1036
- Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., ... Hichwa, R. D. (1995). II. PET studies of memory: novel versus practiced free recall of word lists. *NeuroImage*, *2*(4), 296–305. doi:10.1006/nimg.1995.1037
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(10), 455–63. doi:10.1016/j.tics.2006.08.003
- Aggleton, J. P., Brown, M. W., & Albasser, M. M. (2012). Contrasting brain activity patterns for item recognition memory and associative recognition memory: insights from immediate-early gene functional imaging. *Neuropsychologia*, *50*(13), 3141–55. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.018
- Agosti, C., Borroni, B., Akkawi, N. M., De Maria, G., & Padovani, a. (2008). Transient global amnesia and brain lesions: new hints into clinical criteria. *European Journal of Neurology : The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *15*(9), 981–4. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02250.x
- Ahn, S., Kim, W., Lee, Y.-S., Kim, W. Y., Lee, J. H., Oh, B. J., & Lim, K. S. (2011). Transient global amnesia: seven years of experience with diffusion-weighted imaging in an emergency department. *European Neurology*, *65*(3), 123–8. doi:10.1159/000324154
- Alberici, E., Pichiecchio, A., Caverzasi, E., Farina, L. M., Persico, A., Cavallini, A., & Bastianello, S. (2008). Transient global amnesia: hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities. *Functional Neurology*, *23*(3), 149–52.
- Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., & Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *25*(2), 390–397. doi:10.1002/mrm.1910250220
- Bandettini, P. (2007). Functional MRI today. *International Journal of Psychophysiology*, *63*(2), 138–145. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.03.016
- Baracchini, C., Tonello, S., Farina, F., Viaro, F., Atzori, M., Ballotta, E., & Manara, R. (2012). Jugular veins in transient global amnesia: Innocent bystanders. *Stroke*, *43*(9), 2289–2292. doi:10.1161/STROKEAHA.112.654087
- Bartsch, T., Alfke, K., Stingele, R., Rohr, a, Freitag-Wolf, S., Jansen, O., & Deuschl, G. (2006). Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain : A Journal of Neurology*, *129*(Pt 11), 2874–84. doi:10.1093/brain/awl248
- Bartsch, T., Alfke, K., Deuschl, G., & Jansen, O. (2007). Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Annals of Neurology*, *62*(5), 475–80. doi:10.1002/ana.21189

- Bartsch, T., Alfke, K., Wolff, S., Rohr, a, Jansen, O., & Deuschl, G. (2008). Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia. *Neurology*, *70*(13), 1030–5. doi:10.1212/01.wnl.0000306633.06027.33
- Bartsch, T., & Deuschl, G. (2010). Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurology*, *9*(2), 205–14. doi:10.1016/S1474-4422(09)70344-8
- Bartsch, T., Schönfeld, R., Müller, F. J., Alfke, K., Leplow, B., Aldenhoff, J., ... Koch, J. M. (2010). Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science (New York, N.Y.)*, *328*(5984), 1412–5. doi:10.1126/science.1188160
- Bartsch, T., Döhring, J., Rohr, A., Jansen, O., & Deuschl, G. (2011). CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and auto-noetic consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(42), 17562–7. doi:10.1073/pnas.1110266108
- Bartsch, T., & Butler, C. (2013). Transient amnesic syndromes. *Nature Reviews. Neurology*, *9*(2), 86–97. doi:10.1038/nrneurol.2012.264
- Bartsch, T., Döhring, J., Reuter, S., Finke, C., Rohr, A., Brauer, H., ... Jansen, O. (2015). Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *65*4(January), 1–10. doi:10.1038/jcbfm.2015.137
- Behzadi, Y., Restom, K., Liao, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*, 90–101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
- Biswal, B., FZ, Y., VM, H., & JS, H. (1995). - Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using. *Magn Reson Med*, *34*, 537–541.
- Biswal, B., Mennes, M., Zuo, X., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S., ... Milham, M. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(10), 4734–9. doi:10.1073/pnas.0911855107
- Brewer, W. F., & Pani, J. R. (1996). *Reports of mental imagery in retrieval from long-term memory. Consciousness and cognition* (Vol. 5). doi:10.1006/ccog.1996.0019
- Brigo, F., Igwe, S. C., & Nardone, R. (2014). Transient global amnesia and the forgotten EEG pattern. *Seizure*, *23*(10), 921. doi:10.1016/j.seizure.2014.07.007
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(1), 51–61. doi:10.1038/35049064
- Brown, M. W., Warburton, E. C., & Aggleton, J. P. (2010). Recognition memory: material, processes, and substrates. *Hippocampus*, *20*(11), 1228–44. doi:10.1002/hipo.20858
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. a. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(34), 7709–17. doi:10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., ... Johnson, K. a. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(6), 1860–73. doi:10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009
- Cabeza, R., St Jacques, P., (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11, 219–227.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(8), 613–625. doi:10.1038/nrn2459
- Caplan L. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (1985). ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier :205–218.
- Ceccaldi, M., Besson, G., & Barbeau, E. J. (2012). The assessment of recognition memory processes. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 242–254. doi:10.1684/nrp.2012.0238
- Chai, X. J., Castañán, A. N., Öngür, D., & Whitfield-Gabrieli, S. (2012). Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *NeuroImage*, 59, 1420–1428. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.048
- Chen, S., Ross, T. J., Zhan, W., Myers, C. S., Chuang, K.-S., Heishman, S. J., ... Yang, Y. (2008). Group independent component analysis reveals consistent resting-state networks across multiple sessions. *Brain Research*, 1239, 141–51. doi:10.1016/j.brainres.2008.08.028
- Choi, B. ., Kim, S. Y., Jung, C., & Kim, S. . (2012). High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging Increases Lesion Detectability in Patients with Transient Global Amnesia. *American Society of Neuroradiology*, 10–13.
- Christoff, K., Gordon, A., & Smith, R. (2008). The role of spontaneous thought in human cognition. *Psychology*, 259–284. doi:10.4324/9780203835920
- Chua, E. F., Schacter, D. L., & Sperling, R. a. (2008). Neural correlates of metamemory: a comparison of feeling-of-knowing and retrospective confidence judgments. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(9), 1751–65. doi:10.1162/jocn.2009.21123
- Chung, C. P., Hsu, H. Y., Chao, A. C., Chang, F. C., Sheng, W. Y., & Hu, H. H. (2006). Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. *Neurology*, 66, 1873–1877. doi:10.1212/01.wnl.0000219620.69618.9d
- Chung, Y. A., Jeong, J., Yang, D. W., Kang, B.-J., Kim, S. H., Chung, S. K., ... Peterson, B. S. (2009). A Tc-99m SPECT study of regional cerebral blood flow in patients with transient global amnesia. *NeuroImage*, 47(1), 50–5. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.011
- Chung, C. P., Chao, A. C., Hsu, H. Y., Lin, S. J., & Hu, H. H. (2010). Decreased Jugular Venous Distensibility in Migraine. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36, 11–16. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.08.007
- Cianfoni, A., Tartaglione, T., Gaudino, S., Pilato, F., Saturno, E., Tonalì, P. a, & Di Lazzaro, V. (2005). Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in transient global amnesia. *Archives of Neurology*, 62(9), 1468–9. doi:10.1001/archneur.62.9.1468
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: A hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022



- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science (New York, N.Y.)*, *210*, 207–210. doi:10.1126/science.7414331
- Conway, M. A. (2001). Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *356*, 1375–1384. doi:10.1098/rstb.2001.0940
- Conway, M. a., Pleydell-Pearce, C. W., & Whitecross, S. E. (2001). The Neuroanatomy of Autobiographical Memory: A Slow Cortical Potential Study of Autobiographical Memory Retrieval ☆. *Journal of Memory and Language*, *45*(3), 493–524. doi:10.1006/jmla.2001.2781
- Conway, M. A., Singer, J. A., & Tagini, A. (2004). The Self and Autobiographical Memory: Correspondence and Coherence. *Social Cognition*. doi:10.1521/soco.22.5.491.50768
- Corbetta, M., Kincade, J. M., & Shulman, G. L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 508–523. doi:10.1162/089892902317362029
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Dalla Volta, G., Zavarise, P., Ngonga, G., Agosti, C., Premi, E., & Padovani, a. (2014). Transient global amnesia as a presenting aura. *Headache*, *54*(3), 551–2. doi:10.1111/head.12305
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. a R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, *96*(4), 1902–1911. doi:10.1152/jn.01029.2005
- Daselaar, S. M., Huijbers, W., Eklund, K., Moscovitch, M., & Cabeza, R. (2013). Resting-state functional connectivity of ventral parietal regions associated with attention reorienting and episodic recollection. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(February), 38. doi:10.3389/fnhum.2013.00038
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., & Matthews, P. M. (2005). Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, *167*, 587–594. doi:10.1007/s00221-005-0059-1
- Delamillieure, P., Doucet, G., Mazoyer, B., Turbelin, M. R., Delcroix, N., Mellet, E., ... Joliot, M. (2010). The resting state questionnaire: An introspective questionnaire for evaluation of inner experience during the conscious resting state. *Brain Research Bulletin*, *81*, 565–573. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.11.014
- DeMaster D, Pathma T, Lee JK, Ghetti S. (2014). Structural Development of the Hippocampus and Episodic Memory: Developmental Differences Along the Anterior/Posterior Axis *Cereb. Cortex*, *24* (11): 3036-3045 first published online June 25, 2013
- Donnet, A. (2015). Transient Global Amnesia Triggered by Migraine in a French Tertiary-Care Center: An 11-Year Retrospective Analysis. *Headache*, *55*(6), 853–9. doi:10.1111/head.12545
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P. J., Vellas, B., & Michel, B. (2002). [“The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer’s disease]. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)*, *31*, 1696–9.

- Eldridge, L. L., Knowlton, B. J., Furmanski, C. S., Bookheimer, S. Y., & Engel, S. A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1149–1152. doi:10.1038/80671
- Enzinger, C., Thimary, F., Kapeller, P., Ropele, S., Schmidt, R., Ebner, F., & Fazekas, F. (2008). Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(8), 2219–25. doi:10.1161/STROKEAHA.107.508655
- Eustache, F., Desgranges, B., Petit-Taboué, M. C., de la Sayette, V., Piot, V., Sablé, C., ... Baron, J. C. (1997). Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63(3), 357–67.
- Eustache, F., Piolino, P., Desgranges, B., Guillery, B., Gaillard, M. J., & Hannequin, D. (2000). L'évaluation de la mémoire du passé lointain et des connaissances sémantiques. *Revue Neurologique*, 156(8-9), 739–757.
- Evans, J., Wilson, B., Wraight, E. P., & Hodges, J. R. (1993). Neuropsychological and SPECT scan findings during and after transient global amnesia: evidence for the differential impairment of remote episodic memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56(11), 1227–30.
- Filippi, M., Van den Heuvel, M. P., Fornito, A., He, Y., Hulshoff Pol, H. E., Agosta, F., ... Rocca, M. a. (2013). Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurology*, 12(12), 1189–99. doi:10.1016/S1474-4422(13)70144-3
- Fisher, M., & Albers, G. W. (1999). Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke. *Neurology*, 52, 1750–1756. doi:10.1212/WNL.52.9.1750
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. doi:0022-3956(75)90026-6 [pii]
- Förster, A., Griebe, M., Gass, A., Kern, R., Hennerici, M. G., & Szabo, K. (2012). Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus. *Cerebrovascular Diseases*. doi:10.1159/000332036
- Förster, A., Al-Zghloul, M., Kerl, H. U., Böhme, J., Mürle, B., & Groden, C. (2015). Value of dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in the acute phase of transient global amnesia. *PLoS One*, 10(3), e0122537. doi:10.1371/journal.pone.0122537
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. doi:10.1073/pnas.0504136102
- Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(June), 19. doi:10.3389/fnsys.2010.00019
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119–130. doi:10.1101/lm.97905
- Fujii, K., Sadoshima, S., Ishitsuka, T., Kusuda, K., Kuwabara, Y., & Ichiya, Y. (1989). Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia: a positron emission tomography study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 622–630.
- Fukunaga, M., Horowitz, S. G., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Ikonomidou, V. N., ... Duyn, J. H. (2006). Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magnetic Resonance Imaging*, 24, 979–992. doi:10.1016/j.mri.2006.04.018

- Fukunaga, M., Horovitz, S. G., de Zwart, J. A., van Gelderen, P., Balkin, T. J., Braun, A. R., & Duyn, J. H. (2008). Metabolic origin of BOLD signal fluctuations in the absence of stimuli. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28, 1377–1387. doi:10.1038/jcbfm.2008.25
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, a. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Consciousness and Cognition*, 7(1), 1–26. doi:10.1006/ccog.1997.0321
- Gilbert, P. E., & Kesner, R. P. (2006). The role of the dorsal CA3 hippocampal subregion in spatial working memory and pattern separation. *Behavioural Brain Research*, 169, 142–149. doi:10.1016/j.bbr.2006.01.002
- Goldsmith, M., & Koriat, A. (2007). The Strategic Regulation Of Memory Accuracy And Informativeness. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*. doi:10.1016/S0079-7421(07)48001-X
- Gorji, A. (2001). Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev*, 38, 33–60.
- Gour, N., Ranjeva, J.-P., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Barbeau, E., Soulier, E., ... Felician, O. (2011). Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *NeuroImage*, 58(2), 687–97. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.090
- Grady, C. L., Springer, M. V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A. R., & Winocur, G. (2006). Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(2), 227–41. doi:10.1162/089892906775783705
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(6), 1432–47. doi:10.1093/cercor/bhp207
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–8. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. (2008). Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*, 21, 424–430. doi:10.1097/WCO.0b013e328306f2c5
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009a). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(1), 72–8. doi:10.1093/cercor/bhn059
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009b). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(1), 72–8. doi:10.1093/cercor/bhn059
- Guillery, B., Desgranges, B., Katis, S., De la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2001). Semantic acquisition without memories: evidence from transient global amnesia. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, 12.
- Guillery, B., Desgranges, B., de la Sayette, V., Landeau, B., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2002). Transient global amnesia: concomitant episodic memory and positron emission tomography assessment in two additional patients. *Neuroscience Letters*, 325(1), 62–6.
- Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Urban, C., Piolino, P., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2004). The dynamic time course of memory recovery in transient global amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(11), 1532–40. doi:10.1136/jnnp.2003.024968

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Guillery-Girard, B., Quinette, P., Desgranges, B., Piolino, P., Viader, F., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2006). Long-term memory following transient global amnesia: an investigation of episodic and semantic memory. *Acta Neurologica Scandinavica*, *114*(5), 329–33. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00625.x
- Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(10), 685–694. doi:10.1038/35094500
- Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., de La Sayette, V., Hannequin, D., ... Eustache, F. (2012). Awareness of disease state without explicit knowledge of memory failure in transient global amnesia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *48*(8), 1079–84. doi:10.1016/j.cortex.2012.02.003
- Hainselin, M., Quinette, P., Juskenaite, A., Desgranges, B., Martinaud, O., de La Sayette, V., ... Eustache, F. (2014). Just do it! How performing an action enhances remembering in transient global amnesia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *50*, 192–9. doi:10.1016/j.cortex.2013.10.007
- Hackert VH, den Heijer T, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1365-72.
- Han, K., Chao, A.-C., Chang, F.-C., Chung, C.-P., Hsu, H.-Y., Sheng, W.-Y., ... Hu, H.-H. (2015). Obstruction of Venous Drainage Linked to Transient Global Amnesia. *PloS One*, *10*(7), e0132893. doi:10.1371/journal.pone.0132893
- Hasselmo, M. E. (2005). The role of hippocampal regions CA3 and CA1 in matching entorhinal input with retrieval of associations between objects and context: theoretical comment on Lee et al. *Behavioral Neuroscience*, *119*, 342–345. doi:10.1037/0735-7044.119.1.342
- Henson, R. N., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). *Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* (Vol. 19).
- Hodges, J. R., & Warlow, C. P. (1990). Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*(10), 834–43.
- Hodges, J. R. (1994). Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*(5), 605–8.
- Hoge, J., & Kesner, R. P. (2007). Role of CA3 and CA1 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects. *Neurobiology of Learning and Memory*, *88*, 225–231. doi:10.1016/j.nlm.2007.04.013
- Horowitz, S. G., Fukunaga, M., De Zwart, J. A., Van Gelderen, P., Fulton, S. C., Balkin, T. J., & Duyn, J. H. (2008). Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. *Human Brain Mapping*, *29*, 671–682. doi:10.1002/hbm.20428
- Inzitari, D., Pantoni, L., Lamassa, M., Pallanti, S., Pracucci, G., & Marini, P. (1997). Emotional arousal and phobia in transient global amnesia., *54 Archives of neurology* 866–873. doi:10.1001/archneur.1997.00550190056015
- Jäger, T., Mecklinger, A., & Kipp, K. H. (2006). Intra- and Inter-Item Associations Doubly Dissociate the Electrophysiological Correlates of Familiarity and Recollection. *Neuron*, *52*, 535–545. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.013

- Jäger, T., Bänzner, H., Kliegel, M., Szabo, K., & Hennerici, M. G. (2009). The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*, 8–19. doi:10.1080/13803390801955193
- Jäger, T., Szabo, K., Griebe, M., Bänzner, H., Möller, J., & Hennerici, M. G. (2009). Selective disruption of hippocampus-mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia. *Neuropsychologia*, *47*(1), 70–6. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.019
- Kahn, I., Andrews-hanna, J. R., Vincent, J. L., Snyder, A. Z., & Buckner, R. L. (2008). Distinct Cortical Anatomy Linked to Subregions of the Medial Temporal Lobe Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *100*, 129–139. doi:10.1152/jn.00077.2008.
- Kahn, I., & Shohamy, D. (2013). Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*, *23*(3), 187–92. doi:10.1002/hipo.22077
- Kang, Y., Kim, E., Kim, J. H., Choi, B. S., Jung, C., Bae, Y. J., ... Lee, D. H. (2015). Time of flight MR angiography assessment casts doubt on the association between transient global amnesia and intracranial jugular venous reflux. *European Radiology*, *25*(3), 703–9. doi:10.1007/s00330-014-3448-7
- Kapur, N., Millar, J., Abbott, P., & Carter, M. (1998). Recovery of function processes in human amnesia: evidence from transient global amnesia. *Neuropsychologia*, *36*(1), 99–107.
- Klotzsch, C., Sliwka, U., Berlit, P., & Noth, J. (1996). An Increased Frequency of Patent Foramen Ovale in Patients With Transient Global Amnesia: Analysis of 53 Consecutive Patients. *Archives of Neurology*. doi:10.1001/archneur.1996.00550060046014
- Kopelman, M. D. (2002). Disorders of memory. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(Pt 10), 2152–90.
- Krüger, G., & Glover, G. H. (2001). Physiological Noise in Oxygenation-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *63*(7), 631–637.
- Kwon, Y., Yang, Y., Jang, J.-W., Park, Y. H., Kim, J., Park, S.-H., & Kim, S. (2014). Left dominance of EEG abnormalities in patients with transient global amnesia. *Seizure*, *23*(10), 825–9. doi:10.1016/j.seizure.2014.06.014
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2002). Functional changes in temporal lobe activity during transient global amnesia. *Neurology*, *58*(4), 638–41.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*(4), 420–30. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5
- Le Berre, A., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2009). La métamémoire : théorie et clinique Metamemory : theory and clinical point of view. *Revue de Neuropsychologie*, *1*(4), 312–320.
- Lee, H. Y., Kim, J. H., Weon, Y.-C., Lee, J. S., Kim, S. Y., Youn, S. W., & Kim, S. H. (2007). Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology*, *49*(6), 481–7. doi:10.1007/s00234-007-0213-5
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: The HIPER model. *Hippocampus*, *8*, 313–322. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:4<313::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I
- Libby, L. a, Ekstrom, A. D., Ragland, J. D., & Ranganath, C. (2012). Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(19), 6550–60. doi:10.1523/JNEUROSCI.3711-11.2012

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lin, K.-H., Chen, Y.-T., Fuh, J.-L., Li, S.-Y., Chen, T.-J., Tang, C.-H., & Wang, S.-J. (2014). Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 21(5), 718–24. doi:10.1111/ene.12346
- Lochner, P., Nedelmann, M., Kaps, M., & Stolz, E. (2013). Jugular Valve Incompetence in Transient Global Amnesia. A Problem Revisited. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 1–5. doi:10.1111/jon.12042
- Maalikjy Akkawi, N., Agosti, C., Anzola, G. P., Borroni, B., Magoni, M., Pezzini, A., ... Padovani, A. (2003). Transient global amnesia: A clinical and sonographic study. *European Neurology*, 49, 67–71. doi:10.1159/000068501
- Maguire, E. A., & Mummery, C. J. (1999). Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus*, 9(1), 54–61. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:1<54::AID-HIPO6>3.0.CO;2-O
- Maguire, E. A., Mummery, C. J., & Büchel, C. (2000). Patterns of hippocampal-cortical interaction dissociate temporal lobe memory subsystems. *Hippocampus*, 10(4), 475–482. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:4<475::AID-HIPO14>3.0.CO;2-X
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S. J., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: A structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250–259. doi:10.1002/hipo.10087
- Maneepark M, Srikiatkachorn A, Bongsebandhu-Phu-bhakdi S. (2012). Involvement of AMPA receptors in CSD-induced impairment of LTP in the hippocampus. *Headache*; 52: 1535–1545.
- Mangla, A., Navi, B. B., Layton, K., & Kamel, H. (2014). Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 45(2), 389–93. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003916
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13170–13175. doi:10.1073/pnas.0700668104
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *Lancet*, 380(9851), 1429–40. doi:10.1016/S0140-6736(11)61304-4
- Mathew, P. G. (2014). Transient Global Amnesia as a Presenting Aura or Epilepsy ?
- McKiernan, K. A., Kaufman, J. N., Kucera-Thompson, J., & Binder, J. R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 394–408. doi:10.1162/089892903321593117
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10(4), 309–325. doi:10.1002/ana.410100402
- Mevel, K., Grassiot, B., Chételat, G., Defer, G., Desgranges, B., & Eustache, F. (2010). [The default mode network: cognitive role and pathological disturbances]. *Revue Neurologique*, 166(11), 859–872. doi:10.1016/j.neurol.2010.01.008
- Mevel, K., Landeau, B., Fouquet, M., La Joie, R., Villain, N., Mézenge, F., ... Chételat, G. (2013). Age effect on the default mode network , inner thoughts , and cognitive abilities. *Neurobiology of Aging*, 34, 1292–1301.
- Michaelis, E. K., Wang, X., Pal, R., Bao, X., Hascup, K. N., Wang, Y., ... Gerhardt, G. A. (2011). Neuronal Glud1 (glutamate dehydrogenase 1) over-expressing mice: Increased glutamate formation and synaptic

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- release, loss of synaptic activity, and adaptive changes in genomic expression. *Neurochemistry International*, 59, 473–481. doi:10.1016/j.neuint.2011.03.003
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352, 1461–1467. doi:10.1098/rstb.1997.0132
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Ashrafi, M., Modabbernia, M. J., & Hu, H. H. (2012). Internal jugular vein reflux in patients with transient global amnesia: a meta-analysis of case-control studies. *Acta Neurologica Belgica*, 112(3), 237–44. doi:10.1007/s13760-012-0072-7
- Montaldi, D., Spencer, T. J., Roberts, N., & Mayes, A. R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus*, 16, 504–520. doi:10.1002/hipo.20178
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–27.
- Nelson, T., & Narens, L. (1990). Metamemory: a theoretical framework and new findings. In *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 26, pp. 125–173). doi:10.1016/S0079-7421(08)60053-5
- Noël, A., Quinette, P., Guillery-Girard, B., Dayan, J., Piolino, P., Marquis, S., ... Eustache, F. (2008). Psychopathological factors, memory disorders and transient global amnesia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 193(2), 145–51. doi:10.1192/bjp.bp.107.045716
- Noël, A., Quinette, P., Dayan, J., Guillery-Girard, B., Piolino, P., Pélerin, A., ... Eustache, F. (2011). Influence of patients' emotional state on the recovery processes after a transient global amnesia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 47(8), 981–91. doi:10.1016/j.cortex.2010.10.003
- Noël, A., Quinette, P., Dayan, J., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., ... Eustache, F. (2015). Influence of depressive symptoms on memory in transient global amnesia. *Journal of Neuropsychology*, 1–14. doi:10.1111/jnp.12080
- Noël, A., Quinette, P., Hainselin, M., Dayan, J., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2015). The Still Enigmatic Syndrome of Transient Global Amnesia: Interactions Between Neurological and Psychopathological Factors. *Neuropsychology Review*, 25(2), 125–33. doi:10.1007/s11065-015-9284-y
- Norman, K. A. (2010). How hippocampus and cortex contribute to recognition memory: Revisiting the complementary learning systems model. *Hippocampus*, 20, 1217–1227. doi:10.1002/hipo.20855
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34, 171–175. doi:10.1016/0006-8993(71)90358-1
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1979). Précis of O'Keefe & Nadel's The hippocampus as a cognitive map. *Behavioral and Brain Sciences*. doi:10.1017/S0140525X00063949
- Owen, D., Paranandi, B., Sivakumar, R., & Seevaratnam, M. (2007). Classical diseases revisited: transient global amnesia. *Postgraduate Medical Journal*, 83(978), 236–9. doi:10.1136/pgmj.2006.052472
- Park, Y. H., Jang, J.-W., Yang, Y., Kim, J. E., & Kim, S. (2013). Reflections of two parallel pathways between the hippocampus and neocortex in transient global amnesia: a cross-sectional study using DWI and SPECT. *PLoS One*, 8(7), e67447. doi:10.1371/journal.pone.0067447

- Pearce, J. M. S., & Bogousslavsky, J. (2009). “Les ictus amnésiques” and transient global amnesia. *European Neurology*, 62(3), 188–92. doi:10.1159/000228263
- Peer, M., Nitzan, M., Goldberg, I., Katz, J., Gomori, J. M., Ben-Hur, T., & Arzy, S. (2014). Reversible functional connectivity disturbances during transient global amnesia. *Annals of Neurology*, 1–30. doi:10.1002/ana.24137
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., & Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*, 126(3), 650–668. doi:10.1093/brain/awg064
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory (Hove, England)*, 10, 239–257. doi:10.1080/09658210143000353
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V. D., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203–2219. doi:10.1093/brain/awg222
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., & Eustache, F. (2006). Autobiographical memory, auto-noetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and Aging*, 21, 510–525. doi:10.1037/0882-7974.21.3.510
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47(11), 2314–29. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020
- Poppenk, J., & Moscovitch, M. (2011). A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments. *Neuron*, 72(6), 931–7. doi:10.1016/j.neuron.2011.10.014
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2013.03.005
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., ... Evans, A. C. (2000). *Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* (Vol. 10). doi:10.1093/cercor/10.4.433
- Quinette, P., Guillery, B., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2003). Working memory and executive functions in transient global amnesia. *Brain : A Journal of Neurology*, 126(Pt 9), 1917–34. doi:10.1093/brain/awg201
- Quinette, P., Guillery-Girard, B., Dayan, J., de la Sayette, V., Marquis, S., Viader, F., ... Eustache, F. (2006). What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain : A Journal of Neurology*, 129(Pt 7), 1640–58. doi:10.1093/brain/awl105
- Quinette, P., Guillery-Girard, B., Noël, A., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. *Neuropsychologia*, 44(12), 2508–19. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.031
- Quinette, P., Constans, J. M., Hainselin, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2015). Hippocampal modifications in transient global amnesia. *Revue Neurologique*, 171(3), 282–8. doi:10.1016/j.neurol.2015.01.003
- Rabe, K., Küper, M., Holle, D., Savidou, I., Kastrup, O., Jähne-Blasberg, A., ... Frings, M. (2013). No evidence of jugular venous valve insufficiency in patients with migraine--a controlled study. *The Journal of Headache and Pain*, 14, 52. doi:10.1186/1129-2377-14-52



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *16*(16), 5233–55.
- Rolls, E. T. (2010). A computational theory of episodic memory formation in the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, *215*(2), 180–96. doi:10.1016/j.bbr.2010.03.027
- Romero, J. R., Mercado, M., Beiser, A. S., Pikula, A., Seshadri, S., Kelly-Hayes, M., ... Kase, C. S. (2013). Transient global amnesia and neurological events: the framingham heart study. *Frontiers in Neurology*, *4*(May), 47. doi:10.3389/fneur.2013.00047
- Ryoo, I., Kim, J. H., Kim, S., Choi, B. S., Jung, C., & Hwang, S. Il. (2012). Lesion detectability on diffusion-weighted imaging in transient global amnesia: the influence of imaging timing and magnetic field strength. *Neuroradiology*, *54*(4), 329–34. doi:10.1007/s00234-011-0889-4
- Sander, D., Winbeck, K., Etgen, T., Knapp, R., Klingelhöfer, J., & Conrad, B. (2000). Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia For personal use only . Not to be reproduced without permission of The Lancet ., *356*, 1982–1984.
- Sander, K., & Sander, D. (2005). New insights into transient global amnesia: Recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(05)70121-6
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Gary, H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). NIH Public Access. *Journal of Neurosciences*, *27*(9), 2349–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.Dissociable
- Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(12), 4407–20. doi:10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011
- Shehzad, Z., Kelly, A. M. C., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., ... Milham, M. P. (2009). The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cerebral Cortex*, *19*, 2209–2229. doi:10.1093/cercor/bhn256
- Smith, J. D., Shields, W. E., & Washburn, D. A. (2003). The comparative psychology of uncertainty monitoring and metacognition. *The Behavioral and Brain Sciences*, *26*, 317–339; discussion 340–373. doi:10.1017/S0140525X03000086
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, P. R., Vagg, P. R., & Jacobs, A. G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. *Manual for the statetrait anxiety inventory STAI* (pp. 4–6).
- Spreng, R. N., Mar, R. a, & Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(3), 489–510. doi:10.1162/jocn.2008.21029
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation : a neurobiological perspective, 169–177.
- Stern, C. E., Corkin, S., González, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J., ... Rosen, B. R. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(16), 8660–8665. doi:10.1073/pnas.93.16.8660

- Stillhard, G., Landis, T., Schiess, R., Regard, M., & Sialer, G. (1990). Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*(4), 339–42.
- Suzuki, W. a, & Amaral, D. G. (1994). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *14*(3 Pt 2), 1856–77.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2189–208. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- Thoma, P., Schwarz, M., & Daum, I. (2010). Levels-of-processing effects on recollection and familiarity during transient global amnesia and after recovery. *Neuropsychology*, *24*(6), 795–803. doi:10.1037/a0020136
- Toledo, M., Pujadas, F., Grivé, E., Alvarez-Sabin, J., Quintana, M., & Rovira, A. (2008). Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *39*(2), 476–9. doi:10.1161/STROKEAHA.107.498303
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory, Organization of memory. *E. Tulving and W. Donaldson, Eds. New York: Academic Press*, 381–403.
- Tulving, E. (1985a). Ebbinghaus's memory: What did he learn and remember? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. doi:10.1037/0278-7393.11.3.485
- Tulving, E. (1985b). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*, 385–398.
- Tulving, E. (1999). Study of memory: processes and systems. In *Memory: Systems, Process, or Function?* (pp. 11–30).
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, *15*, 273–289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
- Uttner, I., Prexl, S., Freund, W., Unrath, A., Bengel, D., & Huber, R. (2012). Long-term outcome in transient global amnesia patients with and without focal hyperintensities in the CA1 region of the hippocampus. *European Neurology*, *67*(3), 155–60. doi:10.1159/000334735
- Van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–34. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- Vincent, J., Snyder, A., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E., & Buckner, R. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *Journal of Neurophysiology*, *96*, 3517–3531. doi:10.1152/jn.00048.2006.Report
- Wagner, A. D., Wagner, A. D., Shannon, B. J., Shannon, B. J., Kahn, I., Kahn, I., ... Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(9), 445–53. doi:10.1016/j.tics.2005.07.001

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wang, L., Negreira, A., LaViolette, P., Bakkour, A., Sperling, R. A., & Dickerson, B. C. (2010). Intrinsic interhemispheric hippocampal functional connectivity predicts individual differences in memory performance ability. *Hippocampus*, *20*(3), 345–351. doi:10.1002/hipo.20771.
- Warren, J. D., Chatterton, B., & Thompson, P. D. (2000). A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia. *Journal of Clinical Neuroscience*, *412*(502), 57–76. doi:10.1054/10.1054/
- Weiss, A.P., Dewitt, I., Goff, D., Ditman, T., and Heckers, S. (2005). Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* *73*, 103–112.
- Weon, Y. C., Kim, J. H., Lee, J. S., & Kim, S. Y. (2008). Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *29*(7), 1324–8. doi:10.3174/ajnr.A1105
- Wernsmann, B., Pape, H. C., Speckmann, E. J., & Gorji, A. (2006). Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci*, *23*, 1103–1110. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04643.x
- Westmacott, R., Silver, F. L., & McAndrews, M. P. (2008). Understanding medial temporal activation in memory tasks: evidence from fMRI of encoding and recognition in a case of transient global amnesia. *Hippocampus*, *18*(3), 317–25. doi:10.1002/hipo.20397
- Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2004). Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *NeuroImage*, *21*(4), 1337–1349. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.001
- Yamane, Y., Ishii, K., Shimizu, K., Sofue, K., Yoshikawa, T., Miyamoto, N., & Ohkawa, S. (2008). Global cerebral hypoperfusion in a patient with transient global amnesia. *J.Comput.Assist.Tomogr.*, *32*, 415–417.
- Yang, Y., Kim, J. S., Kim, S., Kim, Y. K., Kwak, Y. T., & Han, I.-W. (2009). Cerebellar Hypoperfusion during Transient Global Amnesia: An MRI and Oculographic Study. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, *5*(2), 74–80. doi:10.3988/jcn.2009.5.2.74
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology*, *12*, 323–339. doi:10.1037/0894-4105.12.3.323
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, *46*, 441–517. doi:10.1006/jmla.2002.2864
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(11), 3002–3008. doi:10.1523/JNEUROSCI.5295-04.2005
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W. C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: Examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, *20*, 1178–1194. doi:10.1002/hipo.20864
- Zhang, H.Y., Wang, S.J., Xing, J., Liu, B., Ma, Z.L., Yang, M., Zhang, Z.J., Teng, G.J., (2009). Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* *197*, 103–108.
- Zarei, M., Beckmann, C. F., Binnewijzend, M. a a, Schoonheim, M. M., Oghabian, M. A., Sanz-Arigita, E. J., ...Barkhof, F. (2012). Functional segmentation of the hippocampus in the healthy human brain and in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *66C*, 28–35. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.071
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *6*(10), 2950–67.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Zuo, X. N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z. E., Gee, D. G., Klein, D. F., ... Milham, M. P. (2010). The oscillating brain: Complex and reliable. *NeuroImage*, 49, 1432–1445. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.037

---

## ICTUS AMNESIQUE : EXPLORATION DU RESEAU DE LA MEMOIRE EPISODIQUE EN IRM FONCTIONNELLE DE REPOS À LA PHASE AIGUË

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Introduction:** L'ictus amnésique est un syndrome amnésique transitoire brutal, de résolution spontanée et totale en moins de 24 heures. Les données de l'IRM structurale ne retrouvent une lésion hippocampique CA1 qu'après résolution des symptômes. Cette lésion ne permet pas d'expliquer la sévérité de l'atteinte mnésique observée. **Objectif:** Identifier l'altération de la CF dans le réseau de la mémoire épisodique en IRMf de repos à la phase aiguë d'un ictus amnésique.

**Méthode :** 20 patients ayant présenté un ictus amnésique ont été inclus et appariés avec 20 sujets contrôles. Tous les sujets ont été évalués au cours de 3 visites successives, dans les 24 premières heures après le début des symptômes, à 3 jours, et à 3 mois. Lors de chaque visite étaient réalisés : un bilan neuropsychologique, une IRM structurale, et une IRMf au repos. L'évaluation neuropsychologique de recherche a été réalisée en « période ictale » chez tous les patients. L'imagerie fonctionnelle a été réalisée en « période ictale » chez 13 patients, et en « période peri-ictale » chez 7 patients.

**Résultats:** Les résultats portent sur les 13 patients évalués en « période ictale » et 13 sujets contrôles appariés. Une altération de la mémoire épisodique, de la mémoire de reconnaissance et des fonctions exécutives a été observée chez les patients en « période ictale » ( $p < 0,001$ ). Une lésion hippocampique (CA1) est retrouvée chez 84% ( $n=11$ ) des patients à J+3. Une perturbation bilatérale de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de la mémoire épisodique vers les régions frontales, temporales, pariétales et associatives est retrouvée en « période ictale ». Une réelle disconnexion entre le corps de l'hippocampe gauche, le gyrus angulaire gauche, les cortex cingulaires postérieurs dorsaux et les cortex associatifs est également observée ( $p < 0,05$  corrigé FDR). Aucune différence avec les sujets contrôles n'est retrouvée à J+3 et à M+3.

**Conclusion:** Ces données suggèrent une disconnexion fonctionnelle réversible dans le réseau de la mémoire épisodique à la phase aiguë de l'ictus pouvant expliquer la profondeur de l'atteinte mnésique.

---

TITRE EN ANGLAIS: Transient global amnesia (TGA). Study of functional connectivity in the memory networks using resting state functional MRI (rsfMRI) during the acute phase.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Neurologie

---

MOTS-CLÉS : Ictus amnésique - mémoire épisodique - connectivité fonctionnelle – IRMf de repos

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :  
Université Toulouse III-Paul Sabatier. Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Professeur Jérémie PARIENTE