

Amnésie progressive sans maladie d'Alzheimer

Progressive amnesia not due to Alzheimer's disease

J. Lagarde*, M. Sarazin*

L'amnésie progressive, définie par un déficit de la mémoire épisodique de type hippocampique, est considérée comme le signe clinique le plus évocateur d'une maladie d'Alzheimer (MA) débutante. On entend par trouble mnésique de type hippocampique un déficit des capacités de stockage en mémoire épisodique, authentifié par un test permettant de contrôler l'encodage (RL-RI 16 items), et montrant un score au rappel libre (spontané) abaissé et insuffisamment corrigé par l'indiciage sémantique. Ce syndrome clinique a une bonne valeur topographique, orientant vers un dysfonctionnement de l'hippocampe gauche (1). La modalité visuelle est explorée par des tests mnésiques spécifiques (dont le DSM48), qui orientent vers une atteinte des structures hippocampiques droites.

Si l'identification d'un déficit mnésique de type hippocampique correspond le plus souvent à une MA débutante, les études neuropathologiques ont démontré qu'une proportion non négligeable de patients n'avait pas de MA confirmée (2). Le risque d'erreur de diagnostic, en se fondant uniquement sur des critères cliniques, est loin d'être anecdotique. Il est même apparu récemment qu'environ 16 % des participants à des essais thérapeutiques ciblant des MA légères à modérées avaient une imagerie amyloïde par tomographie par émission de positons (TEP) négative, rendant très improbable le diagnostic de MA (3).

Pour contrer ce risque d'erreur, les nouveaux critères de diagnostic de MA débutante (au stade dit de *Mild Cognitive Impairment* [MCI] ou de troubles cognitifs légers) recommandent la réalisation d'une ponction lombaire (PL) en pratique clinique afin de doser dans le liquide céphalorachidien (LCR) les protéines amyloïdes et tau, qui peuvent donner des arguments en faveur d'un processus physiopathologique de type MA (4). Un profil biologique pathologique typique permettra un diagnostic de MA très probable, le diagnostic certain restant neuropathologique. À l'inverse, un profil biologique normal rend le diagnostic de MA improbable.

La PL peut donc parfois révéler une discordance entre le diagnostic clinique, évocateur d'une MA débutante typique, et le diagnostic biologique qui ne confirme pas cette hypothèse (LCR "normal").

Dans ces situations, qui pourraient représenter environ 15 à 20 % des cas, d'autres mécanismes étiologiques doivent être recherchés, qu'ils soient de nature neurodégénérative ou non, avec des implications thérapeutiques possibles.

Amnésie progressive avec atypies cliniques ou radiologiques

Arbre décisionnel simplifié des causes d'amnésie non neurodégénératives (figure)

Outre les causes iatrogéniques ou toxiques, les principales étiologies sont représentées par les encéphalites limbiques (infectieuses ou auto-immunes), certaines maladies métaboliques ou inflammatoires responsables d'un déficit cognitif, les souffrances hypoxiques hippocampiques dans le cadre d'un syndrome d'apnée du sommeil ou des leucopathies vasculaires (maladie des petites artères essentiellement) et, enfin, certaines formes d'épilepsie. Le contexte clinique orientera le bilan et la discussion diagnostique. La recherche d'atypies cliniques est donc une étape essentielle de l'enquête diagnostique.

Recherche d'atypies cliniques

◆ Selon le mode d'apparition, les modalités évolutives et le contexte de survenue

Un mode d'apparition subaigu fera suspecter un mécanisme évolutif actif, potentiellement accessible à un traitement urgent. On peut notamment penser aux tableaux d'encéphalite limbique infec-

* Unité de neurologie de la mémoire et du langage, service de neurologie, centre hospitalier Sainte-Anne, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Paris.

Points forts⁺⁺

- » La survenue d'un syndrome amnésique progressif de type hippocampique n'est pas forcément synonyme de maladie d'Alzheimer (MA).
- » Il est important de rechercher des atypies cliniques ou radiologiques devant faire suspecter une autre étiologie, notamment non neurodégénérative.
- » Même en l'absence d'atypie, on estime que 15 à 20% des cas de troubles mnésiques progressifs ne sont pas sous-tendus par un processus étiologique de type MA.
- » De nouvelles entités, regroupées sous le terme générique de "sclérose hippocampique" ont été décrites et sont en cours de caractérisation. Elles associent probablement des mécanismes neurodégénératifs, notamment de type tauopathie et protéinopathie TDP-43, et microvasculaires.

Mots-clés

Amnésie
Maladie d'Alzheimer
Sclérose hippocampique
Micro-infarctus
Tauopathie

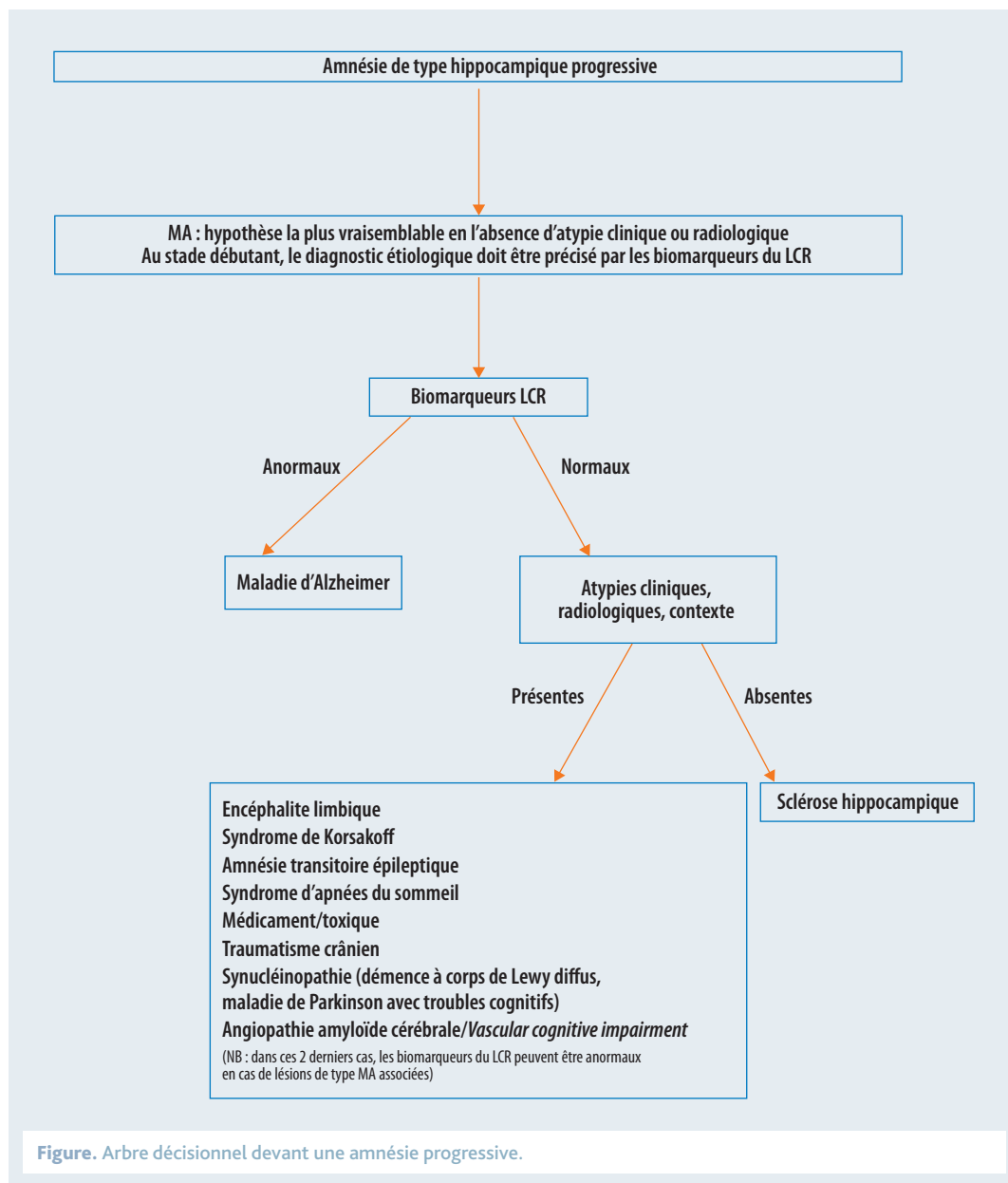


Figure. Arbre décisionnel devant une amnésie progressive.

tieuse ou auto-immune. Une évolution fluctuante, avec des épisodes d'amnésie récurrents, entrecoupés de périodes de trouble mnésique a minima peut faire évoquer un tableau d'amnésie transitoire d'origine épileptique. Cette entité peut constituer un diagnostic différentiel de l'ictus amnésique, dont elle se distingue néanmoins par certaines caractéristiques, notamment la présence de troubles mnésiques interictaux (5). La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) de sommeil peut être particulièrement utile dans ce contexte. Il est également important de rechercher certains antécédents spécifiques, tels que des traumatismes crâniens répétés, une intoxication au CO, un contexte de prise

téris

Highlights

- » Progressive hippocampal amnesic syndromes are not always due to Alzheimer's disease (AD).
- » It is important to rule out any atypical clinical or imaging features, which could be suggestive of other etiologies, especially non-neurodegenerative diseases.
- » Even in the absence of any atypical features, about 15 to 20% of progressive amnesias are not due to AD.
- » Alternative diagnoses, especially hippocampal sclerosis, have been described and are being studied for further characterization. They are underlain by neurodegenerative processes, such as tauopathy and TDP-43 proteinopathy, probably associated with microvascular lesions.

Keywords

Amnesia
Alzheimer's disease
Hippocampal sclerosis
Micro-infarcts
Tauopathy

de toxiques ou de médicaments, en particulier les traitements anticholinergiques, ou un syndrome d'apnées du sommeil (effectuer une polysomnographie au moindre doute).

◆ **Signes cliniques systémiques ou neurologiques associés**

Dans la MA débutante, l'examen somatique est "normal". Tout signe clinique autre que cognitif doit amener à reconsidérer le diagnostic de MA. Il est donc important d'éliminer des signes d'atteinte systémique, tels qu'une dysthyroïdie, un syndrome sec ou une altération de l'état général, par exemple. Selon le contexte, ces éléments conduiront à la réalisation d'un bilan plus large que celui requis de façon systématique.

Une amnésie hippocampique peut également s'observer dans des pathologies neurodégénératives apparentées à la MA, comme la maladie à corps de Lewy diffus (synucléinopathie), ou dans les démences parkinsoniennes évoluées. Des signes neurologiques supplémentaires, notamment un syndrome extrapyramidal, peuvent alors être présents ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Le suivi est alors important pour s'assurer que l'évolution clinique est bien compatible avec l'hypothèse évoquée, car le diagnostic de MA est toujours un diagnostic de probabilité. De plus, la coexistence de plusieurs types de lésions neuropathologiques chez un même sujet, phénomène maintenant reconnu (6), est susceptible de conduire à l'apparition de symptômes inattendus. L'association d'une synucléinopathie et de lésions de type MA est fréquente, parfois appelée variante à corps de Lewy de MA. Elle peut être responsable d'un syndrome amnésique avec des fluctuations attentionnelles, un état confusionnel, un syndrome extrapyramidal et des hallucinations visuelles. D'autres associations comportant par exemple des lésions de MA, une synucléinopathie et des inclusions de protéine TDP-43 peuvent rendre l'évolution clinique encore plus atypique (7).

Recherche d'atypies sur l'IRM cérébrale

Au-delà de l'atrophie cérébrale, notamment hippocampique, qui est évocatrice d'une MA, des anomalies de signal des hippocampes doivent faire suspecter une encéphalite limbique. Une leuco-pathie significative peut faire évoquer un processus vasculaire, ou, en l'absence de facteurs de risque vasculaire connus, un mécanisme inflammatoire ou

encore métabolique. Parmi les causes vasculaires, il faut penser à l'angiopathie amyloïde cérébrale qui peut occasionner des déficits cognitifs sévères (critères de Boston) [8], et au CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), surtout en cas d'hypersignaux bilatéraux FLAIR ou T2 des lobes temporaux.

Amnésie progressive sans atypie mais sans MA

Biomarqueurs du LCR normaux : limites de l'interprétation biologique

Le profil biologique typique de MA se définit par une diminution du peptide amyloïde 1-42 ($A\beta_{1-42}$) associée à une augmentation des protéines tau et phospho-tau, conduisant à des ratios tau/ $A\beta_{1-42}$ (*Innotest Amyloid Tau Index* [IATI], par exemple) pathologiques. Cette définition repose sur l'utilisation de *cut-off* de normalité des marqueurs, dont la valeur reste un sujet débattu, notamment pour le peptide $A\beta_{1-42}$. Si les premiers travaux, fondés sur des confirmations neuropathologiques, s'entendaient pour retenir une valeur seuil autour de 500 pg/ml (9), voire 550 pg/ml (10), des études plus récentes – reposant sur l'imagerie amyloïde en TEP – proposent des seuils nettement plus élevés, autour de 640 pg/ml (10, 11). D'autres équipes, en particulier françaises, proposent également d'utiliser le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ($N > 0,05$) pour "corriger" la valeur pathologique de l' $A\beta_{1-42}$ (12). Finalement, l'ensemble des travaux démontrent qu'il est important d'étudier ces marqueurs non pas isolément, mais en combinaison, ce qui a conduit à définir un certain nombre de ratios, permettant de prendre en compte la concentration du peptide $A\beta_{1-42}$ et celle de la protéine tau et/ou tau phosphorylée (10, 13). En tenant compte de ces précautions, il arrive que le profil de ces biomarqueurs dans des cas cliniques supposés de MA ne soit pas en faveur d'une étiologie de type MA. Cela sera notamment le cas lorsque les concentrations des 3 principales protéines sont normales ou lorsque certains dosages protéiques sont anormaux mais discordants pour permettre de conclure à une MA (peptide $A\beta_{1-42}$ normal mais protéine tau et/ou tau phosphorylée élevée, ou peptide $A\beta_{1-42}$ abaissé mais protéine tau et/ou tau phosphorylée normale) et les ratios normaux. Dans ces situations, d'autres diagnostics que celui de la MA peuvent être discutés.

Sclérose hippocampique (tableau)

La sclérose hippocampique (SH) répond à une définition neuropathologique caractérisée par une perte neuronale et une astrocytose dans le subiculum et la corne d'Ammon de la formation hippocampique (notamment CA1), sans lésion de MA (14). La SH est essentiellement connue par les neurologues dans sa forme touchant le sujet jeune; elle se manifeste par la survenue d'une épilepsie sans amnésie. À l'inverse de celle-ci, la SH associée à l'âge est soit asymptotique soit responsable d'une amnésie sans épilepsie (14). La SH est présente chez 8 à 18 % des sujets âgés examinés dans différentes séries autopsiques (14), allant même jusqu'à 24,5 % des cas dans une étude qui a examiné systématiquement les 2 hippocampes (15), car elle peut être asymétrique ou unilatérale.

Différents sous-types de SH ont été décrits (14).

◆ Sclérose hippocampique liée à l'âge

La sclérose hippocampique liée à l'âge (SHa) affecte les sujets âgés, notamment au-delà de 85 ans. Elle est caractérisée sur le plan neuropathologique par la présence d'inclusions neuronales de type TDP-43 dans environ 90 % des cas, retrouvées au niveau de CA1, du subiculum, du cortex entorhinal et de l'amygdale (16). Cliniquement, une altération du rappel différé avec une fluence verbale préservée seraient évocatrices de la présence d'une SHa (14). Sur l'IRM cérébrale, l'atrophie hippocampique est sévère et pourrait même l'être davantage que dans la MA (16). Les mécanismes de cette pathologie sont mal connus et la signification exacte de la présence des lésions TDP-43 reste non élucidée. Un lien avec la pathologie vasculaire cérébrale a été évoqué, et une étude a montré qu'il existait une association entre SHa et artériolosclérose, c'est-à-dire l'atteinte athéromateuse des vaisseaux cérébraux de très petit calibre, dans des régions corticales en dehors de l'hippocampe, notamment le cortex frontal (17). Des facteurs génétiques ont également été évoqués pour rendre compte de la survenue d'une SHa – notamment la présence de mutations du gène C9ORF72 – au-delà de l'association bien connue avec la démence frontotemporale (DFT) et les maladies du motoneurone (18). Une mutation du gène GRN a également été décrite comme un facteur de risque de survenue de SH chez des patients présentant une MA (19) et le polymorphisme du gène ABCC9 a été associé à la présence d'une SHa (20). Des facteurs environnementaux tels que des antécédents de traumatismes crâniens répétés ont également été incriminés dans l'apparition de la SHa (16).

Tableau. Principales entités actuellement connues ou supposées pouvant occasionner un syndrome amnésique progressif sans atypie en dehors de la MA, la plupart étant regroupées sous le terme générique de SH.

Nom	Principales caractéristiques
Sclérose hippocampique liée à l'âge (SHa)	Touche les sujets très âgés Présence de lésions TDP-43 dans environ 90 % des cas Rappel différé altéré, avec fluence verbale préservée
Sclérose hippocampique dans le cadre d'une DLFT (SH-DLFT)	Notamment dans les DLFT non tau, souvent sous-tendue par des lésions TDP-43, mais distincte de la SHa car âge de début plus précoce (< 65 ans) et lésions plus étendues à distance des régions temporales internes
Sclérose hippocampique dans les tauopathies (SH-tau)	Pourrait constituer une tauopathie à part Présence fréquente de grains argyrophiles Rapportée dans la paralysie supranucléaire progressive, avec présence de lésions TDP-43 associées
Sclérose hippocampique et pathologie cérébrovasculaire (SH-CV)	Présence supposée de micro-infarctus, notamment intra-hippocampiques À étudier en IRM 7 teslas
Primary Age-Related Tauopathy (PART)	Tauopathie limitée aux régions temporales internes sans amyloïdopathie ni SH au sens strict du terme Pourrait appartenir au spectre de la MA ou être une entité à part entière

◆ Sclérose hippocampique dans le cadre des dégénérescences lobaires frontotemporales

La SH a été décrite dans toutes les formes de dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT), mais elle est beaucoup plus fréquente dans les DLFT non tau, notamment celles sous-tendues par des lésions de type TDP-43 (21). Il est en effet apparu que des troubles mnésiques de type hippocampique n'étaient pas rares dans les DLFT et pouvaient tout à fait mimer ceux rencontrés dans la MA (22, 23). La distinction avec une MA, notamment dans sa forme atypique frontale, est alors délicate, d'autant plus que la DLFT peut dans ce cas s'accompagner d'une atrophie hippocampique comparable à celle observée dans la MA (24). Bien que des distinctions du profil d'atrophie aient été rapportées, avec une atteinte prédominante des régions antérieures, une préservation du corps de l'hippocampe dans la DLFT et un profil inverse dans la MA, cela est souvent difficile à objectiver en pratique clinique. Si les lésions neuropathologiques (dépôt protéique TDP-43) sont proches de celles décrites dans la SHa, un certain nombre d'éléments permettent de distinguer ces 2 entités. Tout d'abord, l'âge de début est plus précoce (< 65 ans) dans la SH-DLFT que dans la SHa. Les symptômes sont également un peu différents, avec la présence de signes comportementaux souvent inauguraux accompagnant le syndrome amnésique dans la SH-DLFT. Enfin, sur le plan neuropathologique, les lésions TDP-43 sont souvent plus étendues dans la SH-DLFT, affectant des régions corticales à distance des structures temporales internes (16).

◆ Sclérose hippocampique dans les tauopathies

La SH-tau a été décrite comme une entité à part entière, correspondant à la troisième tauopathie la plus fréquente après la MA et la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire épisodique au premier plan, associés par la suite à des signes frontaux et un syndrome extrapyramidal, la rendant cliniquement proche de ce qui est rencontré dans les DLFT liées à une mutation du chromosome 17, bien qu'aucune anomalie génétique n'ait été constatée dans ce cas (25). On note également la présence fréquente dans ce contexte de grains argyrophiles. Une autre forme plus atypique de SH liée à une tauopathie à 4 répétitions (4R) confinée à la partie postérieure de l'hippocampe a également été décrite (26). Une SH a aussi été rapportée dans des cas de PSP, qui avaient la particularité de présenter également des inclusions TDP-43 positives dans l'amygdale et le gyrus denté (27).

◆ Sclérose hippocampique et pathologie cérébrovasculaire

Des syndromes amnésiques pouvant mimer une MA ont été rapportés dans des contextes de micro-infarctus corticaux. Certaines études portant sur l'atteinte microvasculaire ont observé une perte neuronale hippocampique comparable à celle retrouvée dans la MA (28). Même si la signification et le rôle exact de ces lésions microvasculaires dans les troubles cognitifs ne sont pas très bien compris, on peut supposer qu'il existe un lien possible entre la présence de micro-infarctus, notamment intra-hippocampiques, et la survenue d'un syndrome amnésique. En effet, les neurones du champ CA1 intra-hippocampique, impliqués dans les processus de consolidation mnésique, sont très sensibles à l'hypoxie. Le recours à de nouvelles méthodes d'imagerie, comme l'IRM cérébrale 7 teslas, pour mieux visualiser ces lésions microvasculaires pourra sans doute permettre d'apporter des réponses à ces interrogations.

Cas particulier des *Suspected non-AD pathophysiology*

Pour améliorer le diagnostic de MA au stade très débutant, voire préclinique, plusieurs équipes suivent des cohortes de sujets définis comme "cognitivement normaux" ou ayant des troubles cognitifs légers (MCI). À cette occasion, une attention toute particulière a été portée à un sous-groupe

de patients présentant des signes de dysfonctionnement/mort neuronale (atrophie à l'IRM, hypométabolisme en TEP) en l'absence d'argument pour une amyloïdopathie (imagerie amyloïde en TEP négative). Ces sujets ont été définis comme des *Suspected non-AD pathophysiology* (SNAP) [29]. L'étude de ces patients au stade de MCI a permis de mettre en évidence un profil évolutif similaire à ceux présentant des marqueurs évocateurs de MA. Néanmoins, la proportion d'allèle ApoE ε4 dans la population de SNAP est nettement inférieure à celle retrouvée chez les patients MA, et elle est identique à celle des sujets contrôles (30). Il semble donc que ces sujets définis comme SNAP au stade préclinique ou de MCI pourraient présenter d'autres maladies neurodégénératives sans amyloïdopathie, parmi lesquelles figurerait la SH, sous ses différentes formes mentionnées plus haut (30).

Par ailleurs, des études neuropathologiques ont conduit très récemment à la description d'une nouvelle entité appelée *Primary Age-Related Tauopathy* (PART). Elle est caractérisée par la présence d'une dégénérescence neurofibrillaire (DNF), le plus souvent limitée aux régions temporales internes, basales et du tronc cérébral, en l'absence de plaque amyloïde. Ces DNF contiennent, comme dans la MA, une accumulation d'isoformes de la protéine tau à 3 (3R) ou 4 (4R) répétitions. Ces patients présentent souvent des troubles cognitifs modérés, surtout de type amnésique (31). Un parallélisme a été évoqué entre cette nouvelle entité neuropathologique et le SNAP, même si certaines précautions sont nécessaires à ce stade (32). Une des grandes controverses actuelles est de savoir si le PART est une entité distincte de la MA (33) ou s'il appartient au même groupe (34). Cette question pourrait avoir des implications importantes quant au mécanisme physiopathologique de la MA. La tauopathie pourrait en effet être le phénomène inaugural, survenant très tôt dans la vie de l'individu et limité initialement aux régions temporales internes, sans retentissement clinique. La pathologie amyloïde se développerait quant à elle indépendamment au niveau cortical et pourrait, dans certains cas, induire la diffusion de la tauopathie vers les régions corticales associatives (32).

Conclusion

Avec le développement des biomarqueurs physiopathologiques de MA, il apparaît de plus en plus que la survenue d'un syndrome amnésique progressif

n'est pas suffisante pour affirmer ce diagnostic, et que, même en l'absence d'atypie clinique, d'autres hypothèses peuvent être évoquées. Nous avons utilisé le terme générique de sclérose hippocampique pour rendre compte de façon générale de ces nouvelles entités. Ce terme est en réalité une description neuropathologique, qui pourrait correspondre à des pathologies distinctes, mêlant des mécanismes neurodégénératifs et microvasculaires. Des études sont en cours pour essayer de mieux les définir par l'utilisation de nouveaux outils, notamment l'IRM 7 teslas afin de mieux visualiser certaines lésions microvasculaires, et l'imagerie

métabolique tau, qui pourrait permettre de mieux caractériser la tauopathie sur le plan topographique et d'en préciser les liens avec les modifications cognitives. Ces questions sont importantes, car elles conduisent à modifier notre connaissance des mécanismes biologiques en jeu dans la MA. De plus, bien que les ressources thérapeutiques soient actuellement limitées, une meilleure caractérisation des mécanismes physiopathologiques de ces différentes entités permettra la réalisation d'essais thérapeutiques mieux ciblés, et, à terme, le développement de traitements adaptés à chaque processus pathologique.

J. Lagarde déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis* 2010;22(1):285-94.
2. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63(5):665-72.
3. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE et al. Mild to moderate Alzheimer dementia with insufficient neuropathological changes. *Ann Neurol* 2014;75(4):597-601.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270-9.
5. Mosbah A, Tramonì E, Guedj E et al. Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome. *Epilepsia* 2014;55(5):699-706.
6. Rahimi J, Kovacs GG. Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimers Res Ther* 2014;6(9):82.
7. Lagarde J, Hamelin L, Hahn V et al. Progressive supranuclear palsy syndrome and semantic dementia in neuropathologically proven Lewy body disease: a report of two cases. *J Alzheimers Dis* 2015;47(1):95-101.
8. Charidimou A, Gang O, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(2):124-37.
9. Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M et al. Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):525-39.
10. Zwan M, van Harten A, Ossenkoppele R et al. Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers and [11C]PIB PET in a memory clinic cohort. *J Alzheimers Dis* 2014;41(3):801-7.
11. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 2014;71(10):1282-9.
12. Sauvée M, Didier-Laurent G, Latache C et al. Additional use of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio with cerebrospinal fluid biomarkers P-tau and $A\beta_{42}$ increases the level of evidence of Alzheimer's disease pathophysiological process in routine practice. *J Alzheimers Dis* 2014;41(2):377-86.
13. Leuzy A, Carter SF, Chiotis K et al. Concordance and diagnostic accuracy of [11C]PIB PET and cerebrospinal fluid biomarkers in a sample of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;45(4):1077-88.
14. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 2011;134(Pt 5):1506-18.
15. Zarow C, Weiner MW, Ellis WG et al. Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample. *Brain Behav* 2012;2(4):435-42.
16. Nelson PT, Smith CD, Abner EL et al. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta Neuropathol* 2013;126(2):161-77.
17. Neltner JH, Abner EL, Baker S et al. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* 2014;137(Pt 1):255-67.
18. Murray ME, Bieniek KF, Banks Greenberg M et al. Progressive amnesic dementia, hippocampal sclerosis, and mutation in C9ORF72. *Acta Neuropathol* 2013;126(4):545-54.
19. Dickson DW, Baker M, Rademakers R. Common variant in GRN is a genetic risk factor for hippocampal sclerosis in the elderly. *Neurodegener Dis* 2010;7(1-3):170-4.
20. Nelson PT, Estus S, Abner EL et al. ABC9 gene polymorphism is associated with hippocampal sclerosis of aging pathology. *Acta Neuropathol* 2014;127(6):825-43.
21. Josephs KA, Dickson DW. Hippocampal sclerosis in tau-negative frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* 2007;28(11):1718-22.
22. Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 2012;135(Pt 3):678-92.
23. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75(7):582-8.
24. de Souza LC, Chupin M, Bertoux M et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J Alzheimers Dis* 2013;36(1):57-66.
25. Beach TG, Sue L, Scott S et al. Hippocampal sclerosis dementia with tauopathy. *Brain Pathol* 2003;13(3):263-78.
26. Miki Y, Mori F, Hori E et al. Hippocampal sclerosis with four-repeat tau-positive round inclusions in the dentate gyrus: a new type of four-repeat tauopathy. *Acta Neuropathol* 2009;117(6):713-8.
27. Yokota O, Davidson Y, Bigio EH et al. Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2010;120(1):55-66.
28. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):747-51.
29. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71(6):765-75.
30. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): prediction of progression. *Neurology* 2015;84(5):508-15.
31. Cray JF, Trojanowski JQ, Schneider JA et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014;128(6):755-66.
32. Jack CR. PART and SNAP. *Acta Neuropathol* 2014;128(6):773-6.
33. Jellinger KA, Alafuzoff I, Attems J et al. PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):757-62.
34. Duyckaerts C, Braak H, Brion JP et al. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):749-56.