

Mémoire de Maîtrise en médecine

Troubles de la mémoire de consolidation à long terme : Développement d'un outil diagnostique

Etudiante

Lucie Vaudroz

Tuteur

Dr psych. Claire Bindschaedler Orliange
Dpt des neurosciences cliniques, CHUV

Expert

Dr Andrea Rossetti
Dpt des neurosciences cliniques, CHUV

Lausanne, janvier 2015

Table des matières

Introduction	4
But.....	5
Construction du matériel	6
Mémoire verbale	6
Mémoire non verbale	6
Intervalle 30 minutes	7
Sujets.....	7
Population contrôle	7
Cas clinique	8
Procédure.....	9
Déroulement général.....	9
Test verbal.....	9
Test non verbal	10
Résultats.....	10
Test verbal.....	11
Test non verbal	15
Discussion	19
Conclusion.....	21
Bibliographie	21
Annexe 1	22
Test verbal.....	22
Rappel	22
Reconnaissance.....	23
Annexe 2	26
Test non verbal	26
Rappel	26
Reconnaissance.....	28
Annexe 3	29
Questionnaires.....	29
Annexe 4	39
Information	39
Consentement.....	41

Annexe 5	42
Consignes du test.....	42
Introduction au test verbal	42
Introduction au test non verbal.....	42
Attente entre le test initial et le rappel à 30 minutes (environ 30 minutes +/- 2 minutes)	43
Test à 30 minutes.....	43
Test à 3 semaines.....	43
Annexe 6	45
Statistiques test verbal	45
Statistiques test non verbal	46

Introduction

Le fractionnement de la mémoire humaine en différents sous-systèmes est actuellement bien établi. Une grande avancée a été apportée dans ce domaine par la distinction entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. Plusieurs études ciblant des patients souffrant de problèmes mnésiques ont apporté la preuve d'une telle dissociation entre ces deux différents types de mémoire. D'après les récentes découvertes, l'information nouvellement acquise serait initialement labile, correspondant à la mémoire à court terme, puis elle subirait toute une série de processus la rendant progressivement plus stable, la transformant en mémoire à long terme [1]. Ces différents processus de mise en mémoire sont désignés sous le nom de consolidation à long terme. Toutefois une déficience de la mémoire de consolidation à long terme est constatée chez certaines personnes souffrant d'épilepsie ou présentant une lésion au niveau du cortex temporal. En effet, certains patients consultent leur médecin en raison d'une amnésie inhabituelle les dérangeant au quotidien. La plainte principale concerne la mémoire autobiographique, certains souvenirs de leur vie remontant à quelques années, quelques mois, voire quelques semaines sont comme effacés. Par exemple, l'oubli de la destination de ses dernières vacances est typique et malgré les photographies prises lors du séjour, l'incapacité de se rappeler du voyage persiste [2]. Certains témoignent aussi de problèmes à retrouver leur chemin dans des endroits connus lors de la conduite automobile ou de difficultés au niveau professionnel à rapporter le travail réalisé l'année d'avant [3].

Ces personnes effectuent typiquement des résultats normaux à un bilan neuropsychologique cognitif et mnésique standard ayant un délai de rétention de 30 minutes à une heure. Cependant elles démontrent une perte de l'information acquise à partir d'un délai plus long, dès 24 heures et allant jusqu'à plusieurs semaines en fonction des études. En effet plusieurs intervalles sont décrits pour les sessions de rappel : immédiat – 1 heure – 6 semaines [1], 30 minutes – 1 jour – 1 semaine – 2 semaines – 4 semaines [2], immédiat – 30 minutes – 1 semaine [4], immédiat – 20 minutes – 4 jours – 11 jours – 30 jours [5] ou 30 minutes – 1 semaine – 3 semaines [6]. Ces recherches suggèrent une assimilation initiale intacte de l'information nouvelle suivie d'un oubli à long terme accéléré. Les études se concentrent, dans la plupart des cas, autour d'un patient ou un collectif de patients se plaignant de troubles mnésiques en comparant leurs résultats à ceux d'un groupe contrôle en bonne santé n'ayant jamais souffert d'atteinte du système nerveux central.

Les différents paradigmes retrouvés dans la littérature comprennent l'apprentissage, entre autre, d'histoires présentées auditivement [1, 5] ou à l'aide d'un support textuel [2], d'une liste de mots [3, 6], d'une figure complexe [7], d'images réalisées à l'ordinateur avec différents détails [8], d'un itinéraire par visualisation numérique [1] ou l'interrogation à propos d'événements de vie passée [4]. Tous les paradigmes cités ont été testés, après la phase d'apprentissage, par rappel libre et par reconnaissance. Certaines recherches ont également été approfondies par l'utilisation d'imageries cérébrales et autres examens radiologiques [1, 4]. Au cours de ces études, l'IRM réalisée chez les patients a montré un cas de sclérose de l'hippocampe droit et un cas de dysplasie gauche ; aucun signal cérébral anormal n'a été retrouvé chez les 3 autres cas [1] et notamment les analyses volumétriques de l'hippocampe [4] ne révèlent pas de différence significative avec les sujets sains. Le CT-scan apparaît également tout à fait normal [1]. Quant à l'EEG, il met en évidence des ondes aigues bilatérales au réveil chez 2 des 5 sujets et des pointes sur tout le territoire temporal lors du sommeil [1].

Le timing de l'apparition et la progression de l'oubli accéléré demeurent encore incertains. Ce phénomène peut être dû à plusieurs étiologies, telle une anoxie, une encéphalite ou un trauma crânien [8], mais dans la plupart des cas une épilepsie du lobe temporal ou éventuellement une lésion du cortex temporal est observée [2, 3]. Le lobe temporal médial est, quant à lui, rarement lésé. Cette partie du cerveau contient l'hippocampe qui, en association avec les structures voisines du système limbique, possède un rôle central dans la mémoire humaine. A l'état intact, l'hippocampe permettrait une consolidation initiale correcte cependant, le transfert ou le maintien de l'information dans les sites de stockage à long terme du néocortex serait déficient [2]. En raison de ce phénomène, les tests standards de mémoire ne seraient pas dotés d'une sensibilité suffisante pour détecter un déficit léger au commencement des processus de consolidation à long terme. C'est pourquoi il est nécessaire de développer des tests plus spécifiques afin de démontrer ce type de trouble de mémoire chez les patients qui en souffrent.

Plusieurs études ont été publiées dans la littérature anglophone et sont d'ailleurs prometteuses. Néanmoins la plupart d'entre elles met en évidence la nécessité d'effectuer de plus amples recherches dans le domaine. En effet, plus les études avancent plus les hypothèses se multiplient ou se modifient, que ce soit au sujet de l'étiologie, du mécanisme pathologique ou de la thérapie.

But

Le but de cette recherche est l'élaboration d'un test de mémoire ayant la capacité de détecter un trouble de la consolidation à long terme. En raison de la découverte récente de ce phénomène, il n'existe que très peu d'outils diagnostiques en langue française concernant ce problème et ils n'ont pas fait l'objet d'une standardisation. D'autre part, les troubles de la consolidation à long terme se révèlent plutôt rares en comparaison notamment à d'autres atteintes mnésiques telle que la perte de la mémoire immédiate, présentant beaucoup moins de difficultés diagnostiques. Toutefois la souffrance ressentie par les personnes concernées demeure tout aussi importante. Afin de pallier au manque d'outils en la matière, le développement d'un examen clinique comprenant des éléments spécifiques à la détection de ce type d'atteinte est nécessaire. S'inspirant de la littérature étrangère, ce test doit remplir les critères indispensables à sa réalisation. Dans un premier temps, l'expérimentation auprès d'une population contrôle dans les mêmes conditions que l'aurait été une personne atteinte de troubles de la consolidation à long terme est fondamentale. Ceci permettra une standardisation préliminaire auprès d'un groupe de sujets sains. Puis, dans un deuxième temps, il sera intéressant de valider l'outil construit auprès d'un groupe de patients ; dans le cadre de ce travail, nous nous limiterons, faute de temps, à appliquer l'outil de manière exploratoire à un patient. D'ailleurs si le test se révèle sensible, la standardisation obtenue grâce aux sujets ne présentant aucune altération mnésique pourra être réutilisée afin d'évaluer l'ampleur de la perte d'information chez d'autres patients cibles. Le but à terme de ce travail est de pourvoir le Service de Neuropsychologie et de Neuroréhabilitation du CHUV d'un nouvel outil permettant le diagnostic de ce trouble mnésique invalidant dans la vie quotidienne qui a actuellement de fortes chances de rester indétecté, les performances de mémorisation des patients étant normales sur la durée d'un bilan neuropsychologique routinier de deux heures.

Construction du matériel

Basés sur la littérature, différents procédés ciblant la mise en évidence d'un trouble de la mémoire de consolidation à long terme ont été analysés. Dans le but d'obtenir un test réalisable dans les meilleures conditions, autant pour cette étude qu'en clinique, il était essentiel de tenir compte de certains critères. En effet, la durée d'une séance d'examen ne doit pas être trop longue, les différentes séances requises ne doivent pas être trop nombreuses, la construction du matériel du test doit être le plus simple possible et le coût de l'expérience doit être moindre. En bref la réalisation du test doit correspondre aux moyens mis à disposition de l'étude. Le choix s'est alors porté sur deux procédés examinant différentes formes de mémoire : la mémoire verbale et la mémoire non verbale. La modalité verbale constitue une tâche d'apprentissage d'histoires présentées auditivement puis testées à 30 minutes et 3 semaines en rappel libre. Pour la modalité non verbale, la décision s'est portée sur l'apprentissage de dessins d'une ancienne version de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler révisée (WMS-R) [10] présentés visuellement puis testés à 30 minutes et à 3 semaines en rappel libre également. L'échec au test de rappel libre pourrait être expliqué par un déficit de récupération d'une information correctement mémorisée. C'est pourquoi, lors de la deuxième séance, le rappel est suivi d'un test de reconnaissance avec des questionnaires à choix multiples. Si le rappel libre et la reconnaissance à 3 semaines sont déficitaires, alors que l'apprentissage et le rappel libre différé à 30 minutes sont normaux, cela évoque un oubli accéléré. Si la reconnaissance est normale, une perturbation au niveau des processus de récupération doit être suspectée.

Mémoire verbale

La partie verbale du test contient trois histoires (voir annexe 1). Chacune d'entre elles contient 25 éléments et sont de courte durée, environ 45 secondes, lors de la récitation orale. La réalisation de ces histoires a requis une transformation minutieuse du contenu de certains textes aléatoires afin de les adapter aux exigences du test. Par la suite, un enregistrement audio de chaque histoire a été effectué à l'aide d'un microphone et d'un ordinateur. Cette option a été adoptée au lieu d'une récitation orale au cours de l'examen afin de préserver une équité à l'écoute chez tous les sujets prenant part à cette étude. En effet, au moyen d'un casque et d'un lecteur audio, chaque écoute est en tout point identique, sans risque de modification de la vitesse de narration, de l'intonation, de la voix ou de génération d'artéfacts compromettant la compréhension. La cotation des 25 éléments-clés de rappel de chaque histoire a été élaborée selon les procédures habituelles de la littérature et la pratique clinique (par exemple, l'échelle clinique de mémoire de Wechsler révisée [10]), des grilles de correction ont été conçues exprès pour l'étude (voir annexe 1). Pour le test de reconnaissance examiné lors de la séance différée à 3 semaines, des questionnaires à choix multiples ont été réalisés (voir annexe 1). Une série de 8 questions est attribuée à chaque histoire et chaque question compte un choix de 4 réponses. Parmi les réponses une seule cite un ou plusieurs éléments de l'histoire, le contenu des 3 autres a été élaboré de manière à offrir des distracteurs relativement proches et à éviter un effet plafond.

Mémoire non verbale

La partie non verbale du test contient trois dessins (voir annexe 2). Ceux-ci ont été repris à partir de l'échelle clinique de mémoire de (WMS-R)[10], qui n'est plus utilisée actuellement en pratique clinique car elle a été remplacée par une troisième version. Ils répondent entièrement aux critères requis.

Chaque dessin contient un certain nombre d'éléments, 7 pour les deux premiers et 9 pour le dernier (voir annexe 2), dont le sujet doit tenir compte lors du rappel. Par ailleurs leur réalisation graphique est simple, à la portée de tout le monde. Le but n'étant pas de tester le talent artistique de la personne mais bien sa capacité à retenir les détails d'une image visualisée, il était préférable de ne pas choisir des figures trop complexes. Chaque dessin a donc été imprimé individuellement sur une feuille blanche A4 de telle manière à pouvoir les présenter séparément l'un après l'autre. En ce qui concerne l'exercice de rappel, un tableau de correction a été élaboré pour chaque dessin (voir annexe 2). Celui-ci contient un bref explicatif de tous les éléments de la figure dont le sujet doit tenir compte. Afin d'aider l'examineur dans sa correction, les critères de correction des dessins de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler révisée [10] ont été repris tels quels. Ils contiennent une explication sur la manière dont le sujet doit être capable de dessiner la figure afin d'obtenir le point. Concernant l'exercice de reconnaissance examiné lors de la séance différée, il a également été nécessaire de reprendre le tableau de correction d'un article ayant utilisé le même test [9]. En effet, ce dernier utilise une illustration de 4 dessins différents par figure dont un seul représente celle observée lors de la séance précédente (voir annexe 2). Les 3 autres sont similaires ; cependant un ou plusieurs détails prouvent de manière incontestable leur différence avec le dessin dont il est question. Chaque série d'images est imprimée individuellement sur une feuille A4 blanche afin de pouvoir les présenter chacune leur tour au sujet. Un tableau de correction a également été conçu pour l'inscription de la réponse correcte selon le patient (voir annexe 2).

Intervalle 30 minutes

Lors de la première séance, à la fin du rappel immédiat des histoires et des dessins, il est indispensable de meubler l'intervalle jusqu'au délai de 30 minutes ; il a été décidé de mettre ce temps à profit pour administrer certains questionnaires pertinents pour notre étude (voir annexe 3). Tout d'abord le questionnaire de renseignements généraux permet à l'examineur d'en savoir un peu plus sur l'état de santé des personnes testées, par exemple si elles prennent des médicaments ou sont atteintes de maladie touchant le système nerveux central ou périphérique. En effet toutes ces informations sont essentielles pour cibler le groupe contrôle. Puis le questionnaire de Beck permet de détecter si une personne est à risque de dépression, ce qui pourrait également fausser les données récoltées pour les sujets sains. Trois questionnaires portent sur des difficultés attentionnelles ou exécutives dans la vie quotidienne et sont non pertinents pour notre étude mais présentent un intérêt pour le Service de Neuropsychologie et de Neuroréhabilitation (récolte de valeurs auprès d'une population contrôle).

Sujets

Population contrôle

La mise en œuvre de cette étude a inclus la participation de 33 sujets contrôles. Le recrutement s'est fait par contact direct téléphonique ou par messagerie avec des amis, des collègues ou autres connaissances. En effet il a fallu sélectionner des personnes de confiance afin de garantir leur présence aux deux séances du test ; aucune personne inconnue n'a donc été choisie. Pour des raisons pratiques, chaque sujet prenant part à l'étude devait habiter dans la région lausannoise, la participation nécessitant un déplacement soit au CHUV soit chez la personne concernée. Cette population a été

sélectionnée sur la base de plusieurs critères. En effet, il fallait que ces personnes soient en bonne santé habituelle mais surtout qu'elles ne présentent aucune pathologie affectant le système nerveux central ou périphérique. D'autres affections ont également dû être exclues notamment la dépression, un antécédent de grave traumatisme crânien, une insuffisance rénale ou une pathologie cardio-vasculaire. La prise de médicaments agissant au niveau du système nerveux, par exemple les neuroleptiques, est aussi un critère d'exclusion de cette étude. De plus, sachant que le test demande un effort de concentration et de compréhension, le français doit être la langue maternelle ou parfaitement maîtrisé par chaque sujet. Dans le but d'obtenir un groupe contrôle reflétant au mieux la population générale, il était essentiel de varier les sexes, les âges et les niveaux d'étude. En effet, ces variables démographiques, en particulier l'âge et le niveau d'éducation, ont fréquemment une influence sur la performance cognitive. Ainsi les sujets ont été répartis dans plusieurs catégories en prenant garde à ce que chacune d'entre elles soient représentées à parts à peu près égales. Le groupe contrôle se trouve donc composé de 19 femmes et 14 hommes, 18 jeunes (de 20 à 41 ans) et 15 âges moyens (de 49 à 56 ans), 17 niveau II (possédant un CFC ou équivalent) et 16 niveau III (possédant une maturité fédérale ou équivalent et/ou un diplôme universitaire).

Cas clinique

Le but de cette étude étant l'élaboration d'un test de mémoire ayant la capacité de diagnostiquer un trouble de la consolidation à long terme, un patient se plaignant de ce type de problème a été testé. Ce dernier, M. D. est âgé de 43 ans, droitier et a un diplôme de technicien en radiologie. Il a été diagnostiqué d'épilepsie à l'âge de 10 ans, son atteinte est pharmaco-résistante frontale droite. Les crises dont il est victime sont de type tonico-cloniques et elles sont partielles complexes nocturnes. En règle générale, ce dernier ne constate les conséquences de ses attaques épileptiques qu'au réveil, par exemple lorsque son lit est défait, qu'il se retrouve dans une position anormale, qu'il a des morsures de langue ou alors que sa femme lui rapporte qu'il a eu une crise. M. D. a dû changer de traitement de multiples fois au cours de sa vie car beaucoup n'ont pas été supportés. Actuellement il prend Tegretol qui lui convient bien. Les symptômes de perte de mémoire, quant à eux, ont débuté après un certain nombre d'années, autour de l'âge de 38 ans. Les premières gênes sont apparues au travail, notamment par un oubli régulier des ordres exprimés par oral les jours précédents. Il rapporte également avoir des problèmes à se souvenir de certains événements marquants de sa vie comme des voyages ou les « premières fois » de ses enfants (les premiers mots, les premiers pas...). M.D. ne rencontre cependant aucun trouble de la mémoire sémantique et à l'examen neuropsychologique il obtient des performances normales aux tests de mémoire épisodique traditionnels administrés (apprentissage de 15 mots, rappel d'une figure complexe) tant en modalité verbale que visuo-spatiale. Par ailleurs ses capacités intellectuelles, que ce soit au travail ou dans la vie de tous les jours, demeurent inchangées. Au cours des années, ses problèmes de mémoire n'ont fait que s'intensifier, sans aucun signe d'amélioration. Notamment, lors de la conduite automobile, M.D. remarque ne plus être capable de se souvenir de l'itinéraire à emprunter pour se rendre à des endroits connus. De par l'histoire de sa maladie, ce patient décrit des symptômes pouvant tout à fait être assimilés à un trouble de la consolidation à long terme, raison pour laquelle il a été décidé de l'intégrer à cette étude.

Procédure

Déroulement général

Les sujets sont testés dans une pièce calme, la même lors des deux sessions séparées par un délai de 3 semaines. Après avoir reçu toutes les explications nécessaires sur le but de l'étude, lu et signé les formulaires d'information et de consentement approuvés par la commission d'éthique (voir annexe 4), les sujets sont avertis que les tâches de mémoire ont un certain niveau de difficulté et sont encouragés à faire de leur mieux.

L'ordre de passation des tests est le même pour tous les sujets. La première séance débute par l'apprentissage de chacune des trois histoires puis se poursuit par l'apprentissage de chacun des trois dessins. Plusieurs essais d'apprentissage (maximum 5 pour la tâche verbale, 3 pour la tâche visuelle) sont administrés au sujet jusqu'à ce qu'il parvienne au critère d'apprentissage (80 et 90 % respectivement). Ceci demandant à l'examineur de coter immédiatement, après chaque essai d'apprentissage, les réponses des sujets, des tâches attentionnelles simples ont été proposées au sujet pour l'occuper le temps de la correction par l'examineur (environ une minute). Le test de rappel différé intervient 30 minutes après la fin du dernier essai d'apprentissage. Pour meubler l'intervalle entre la fin des apprentissages et le rappel différé à 30 minutes, des questionnaires (questionnaire de renseignements généraux, échelle de Beck, autres questionnaires de plaintes attentionnelles ou exécutives dans la vie quotidienne) sont administrés (voir annexe 3). A la fin de la première séance, l'examineur quitte le sujet sans mentionner que la deuxième session sera consacrée au rappel des informations apprises lors de la première. Pour chaque test, l'examineur doit donner des consignes claires et précises au sujet (voir annexe 5).

Test verbal

Les trois histoires préalablement enregistrées sur fichier audio sont présentées à l'aide d'un casque, garantissant une concentration optimale pour chaque sujet. Ce dernier doit les écouter et en retenir un maximum de détails. Immédiatement après l'écoute de la première histoire, il lui est demandé de récrire sur un papier tous les éléments dont il se souvient. Un rappel de 80% des éléments, c'est-à-dire 20 points sur 25 du tableau de correction, est requis pour passer à la prochaine histoire. Si tel n'est pas le cas une deuxième écoute de la même histoire est possible, jusqu'à un maximum de 5. Cependant même si le critère de 80 % est obtenu dès le premier essai l'histoire est tout de même présentée une deuxième fois afin de garantir une bonne intégration de l'information. Entre chaque écoute, une tâche attentionnelle de barrage ou repérage doit être effectuée pendant le temps de la correction d'une durée d'une minute. Lorsque le nombre de bonnes réponses requises est atteint, le passage à l'histoire suivante est possible et le sujet n'a plus l'opportunité de réécouter l'histoire précédente. La consigne est la même pour les trois histoires.

Un délai de 30 minutes est requis entre le test initial et le premier rappel. Durant cet intervalle, le sujet remplit tous les formulaires prévus pour atteindre le délai à temps. Ceci est à adapter suivant le temps à disposition. Puis sans réécouter les histoires, le sujet doit rappeler par écrit le plus d'éléments possibles de chacune d'entre elles. Lorsque tout ceci est fait, la première séance est terminée.

Lors de la deuxième séance 3 semaines plus tard, il est nécessaire, tout comme à la première fois, de trouver un endroit calme, si possible le même endroit qu'au premier rendez-vous. Tout d'abord le sujet doit rappeler par écrit tous les éléments de l'histoire dont il se souvient. La reconnaissance d'une histoire est effectuée immédiatement après le rappel de celle-ci. Le passage au rappel et à la reconnaissance de l'histoire suivante est possible lorsque le sujet a répondu à toutes les questions de la série. Après cela, il n'a plus l'opportunité de modifier ses réponses. La consigne est la même pour les trois histoires.

Test non verbal

Trois images de la Wechsler mémoire révisée [10] sont montrées au sujet et il doit en retenir un maximum de détails. La durée d'exposition de chaque image est de 10 secondes. Immédiatement après avoir visionné la première figure, le sujet doit la redessiner sur une feuille le plus précisément possible. Un rappel de 90% des points est requis pour passer à l'image suivante, c'est-à-dire 6 points sur 7 pour les 2 premières et 8 points sur 9 pour la troisième. Si tel n'est pas le cas une deuxième observation de la même figure est possible, jusqu'à un maximum de 3. Entre chaque observation, une tâche attentionnelle de barrage ou repérage doit être effectuée durant le temps de la correction d'une durée d'une minute. Lorsque le nombre de points requis est atteint, le passage à l'image suivante est possible et le sujet n'a plus l'opportunité de revoir l'image précédente. La consigne est la même pour les 3 images.

Tout comme pour le test verbal, un délai de 30 minutes est requis entre le test initial et le premier rappel. Puis, sans revoir les images, le sujet doit redessiner avec précision les figures observées auparavant. A la fin de cet exercice, la première séance est terminée.

Trois semaines plus tard, un rappel est effectué. La reconnaissance d'un dessin est testée immédiatement après le rappel de celui-ci. Le passage au rappel et à la reconnaissance de l'image suivante est possible lorsque le sujet a sélectionné une réponse parmi les 4 proposées. Après cela, il n'a plus l'opportunité de modifier les réponses précédentes. La consigne est la même pour les trois images. A la fin de cet exercice, le test est terminé.

Résultats

Lors de l'analyse statistique des résultats, nous retiendrons un seuil de significativité de $p = .05$.

Au cours de cette étude 33 sujets contrôles ont été testés. Plusieurs variables ont été prises en compte lors de l'analyse des résultats, notamment le sexe, l'âge et le niveau d'étude. Il a d'abord été nécessaire d'effectuer un test du Chi2 dans le but d'exclure une différence de répartition entre hommes et femmes dans les deux catégories de niveaux d'éducation.

Tableau 1 : Répartition des sujets selon le sexe et le niveau d'étude

	Niveau II	Niveau III	Total
Femmes	9	10	19
Hommes	8	6	14
Total	17	16	

En raison du petit effectif théorique, la correction de Yates a été appliquée. On obtient $\chi^2 = 0.04$ et $p = .83$. On observe donc qu'il n'y a pas de différence de répartition entre hommes et femmes pour les niveaux d'éducation.

Pour les autres analyses le test t de Student a été employé, notamment en ce qui concerne les variables liées à l'âge. En effet une différence d'âge entre les sexes a été recherchée. La moyenne d'âge des femmes est de 39.7 ans et celle des hommes est de 36.4 ans [t (bilatéral) = 0.65 et $p = .51$]. D'autre part la mise en évidence d'une éventuelle différence d'âge entre les deux niveaux est capitale. La moyenne d'âge des niveaux II = 38.1 ans et celle des niveaux III = 38.6 ans [t (bilatéral) = 0.10 et $p = .91$]. Ainsi il n'y a pas de facteur démographique interférant les variables sexe, niveau d'éducation et âge.

Test verbal

Le tableau 2 met en évidence les résultats totaux pour les trois histoires des 33 sujets contrôles aux différents délais sans prendre en compte les trois variables, sexe, âge et niveau d'éducation. On constate que l'étendue des réponses est importante à chaque délai. De plus, concernant le rappel, plus on avance dans le temps plus l'écart se creuse. En effet la différence entre le meilleur et le moins bon score est de 16 points au rappel immédiat, 17 points à 30 minutes et 40 points à 3 semaines, ce qui montre que pour une même tâche il y a une grande variabilité entre les individus. On observe également une diminution de la moyenne avec le temps et en parallèle une augmentation de l'écart-type. Lors de la reconnaissance à 3 semaines, le score maximum est atteint par bon nombre de sujets et la moyenne est également proche du maximum, ce qui n'est pas le cas pour le rappel car à aucun délai le maximum n'a pu être atteint. Si l'on compare l'écart-type pour la reconnaissance et le rappel à 3 semaines, on remarque qu'il s'agit du plus élevé et du plus bas. Ces dernières constatations mettent en évidence une grande différence entre ces deux types d'exercices. Le percentile 5 (PC5) a été quant à lui placé au résultat de la personne ayant obtenu la deuxième moins bonne performance et représente la limite à laquelle le test pourrait être considéré comme pathologique.

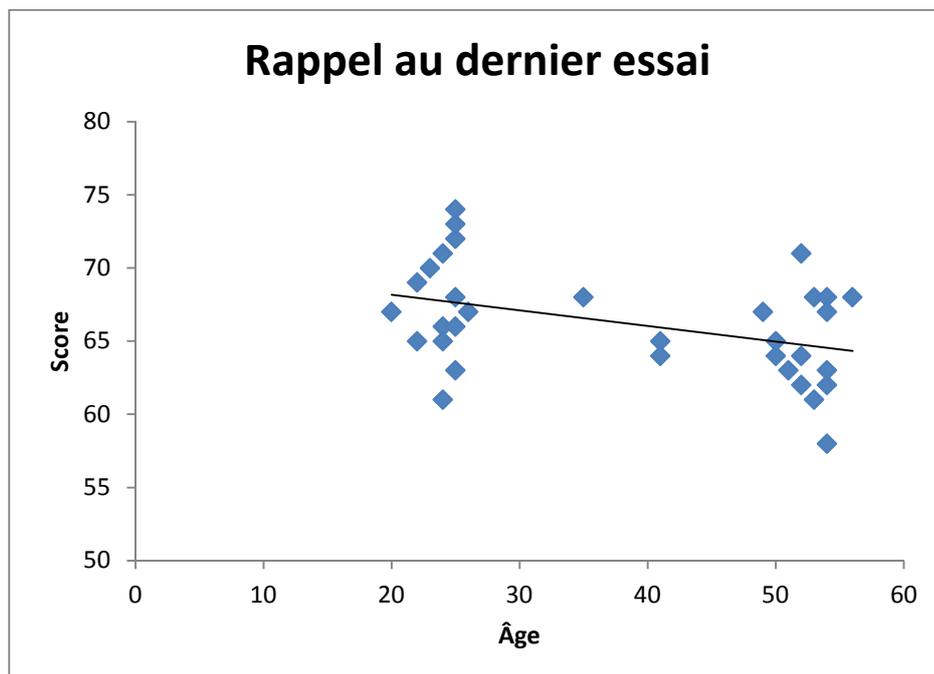
Ce même tableau montre également les résultats obtenus par M. D. On observe qu'au rappel initial ses résultats sont tout à fait dans la moyenne, voire même légèrement supérieurs, par rapport au groupe contrôle. Le nombre d'écoutes dont il a eu besoin pour atteindre le seuil de 80% d'éléments rappelés n'est pas significativement différent. A 30 minutes M. D. obtient un score légèrement en dessous de la moyenne mais tout de même au-dessus du PC5. Par contre lors de la séance à 3 semaines, ses performances ne sont pas aussi bonnes, au rappel M. D. est nettement en dessous du PC5 et à la reconnaissance il se trouve à la limite inférieure.

Tableau 2 : Performance totale (total des 3 histoires) au test verbal des sujets contrôles et du cas clinique

	Total nombre d'essais Max = 15	Total rappel dernier essai Max = 75	Total rappel 30 minutes Max = 75	Total rappel 3 semaines Max = 75	Total reconnaissance 3 semaines Max = 24
Etendue	6-14	58-74	54-71	23-63	19-24
PC5		61	56	29	21
Moyenne	8	66.21	63.09	46.94	23.03
Ecart-type	2.12	3.69	4.40	8.23	1.13
M. D.	9	67	58	19	21

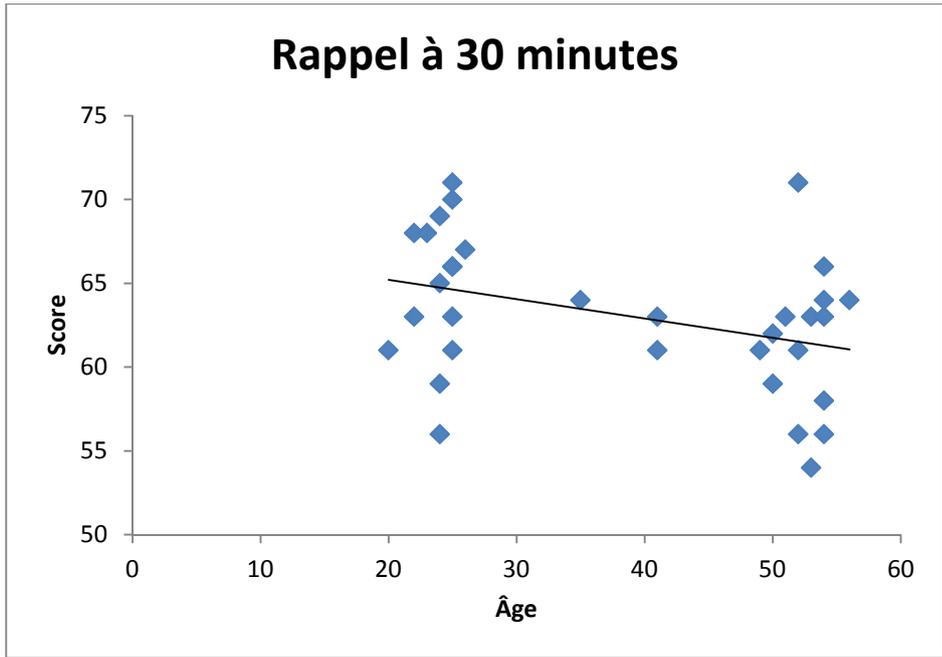
Nous avons recherché un éventuel effet des facteurs démographiques sur les performances. Tout d'abord, l'effet de l'âge sur les résultats a été étudié par l'analyse de la variance, ANOVA, à mesures partiellement répétées (voir annexe 6). Le facteur indépendant étant le groupe d'âge, on retrouve deux niveaux, les jeunes et les âges moyens. Celui-ci est considéré comme le facteur inter-sujets. Le facteur répété est, quant à lui, la session qui est divisée en trois niveaux, le dernier essai, 30 minutes et 3 semaines. Ce dernier est considéré comme le facteur intra-sujets. Cette analyse montre un effet significatif de la session [$F [2 ; 62] = 143.5, p = .000$] et un effet significatif de l'âge $F [1 ; 31] = 7.6, p = .01$) mais pas d'interaction significative entre les deux facteurs. Les comparaisons à posteriori recourent à des tests t appariés. Ils sont d'ailleurs tous significatifs, Pair 1 (dernier essai - 30 minutes) $t(32) = 6.37$ et $p = .000$, Pair 2 (dernier essai – 3 semaines) $t(32) = 13.351$ et $p = .000$ et Pair 3 (30 minutes – 3 semaines) $t(32) = 11.139$ et $p = .000$. Il y a donc une perte avec le temps dès le délai initial.

L'effet de l'âge a également été étudié par des analyses de corrélation à l'aide du coefficient de Spearman dont les résultats sont exposés sur les graphiques 1 à 4. A tous les délais, l'hypothèse émise est que les sujets jeunes obtiendraient un meilleur score que les sujets d'âge moyen. En effet plus on prendrait de l'âge moins bonnes seraient les performances. Les graphiques ci-dessous illustrent la corrélation entre l'âge et les résultats. La corrélation est significative entre l'âge et le total des rappels du dernier essai et entre l'âge et le total du rappel à 30 minutes. Cependant elle est non significative entre l'âge et le total du rappel à 3 semaines et entre l'âge et la reconnaissance.

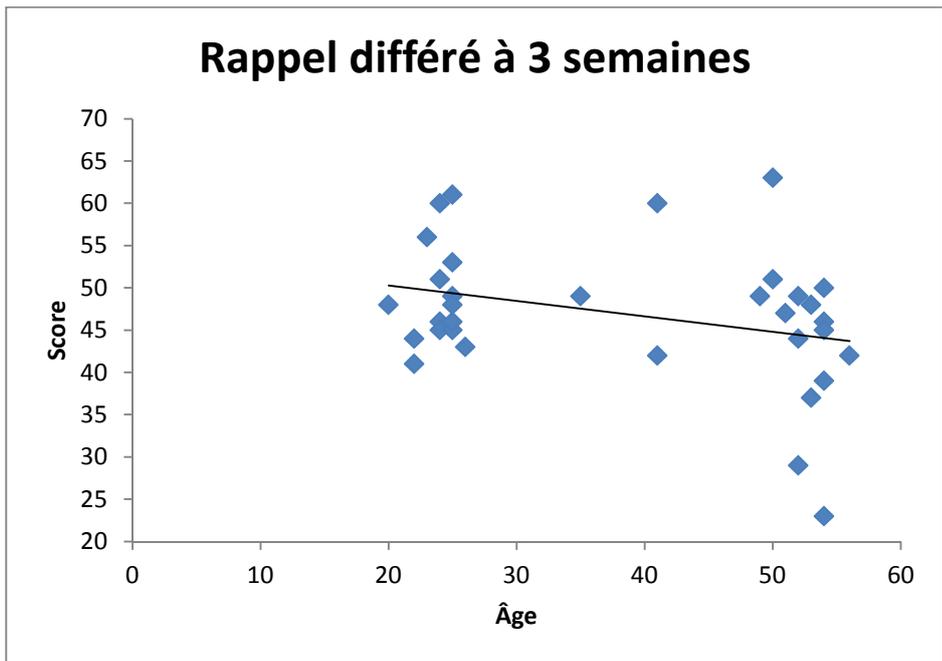


Graphique 1 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel du dernier essai du test verbal en fonction de l'âge

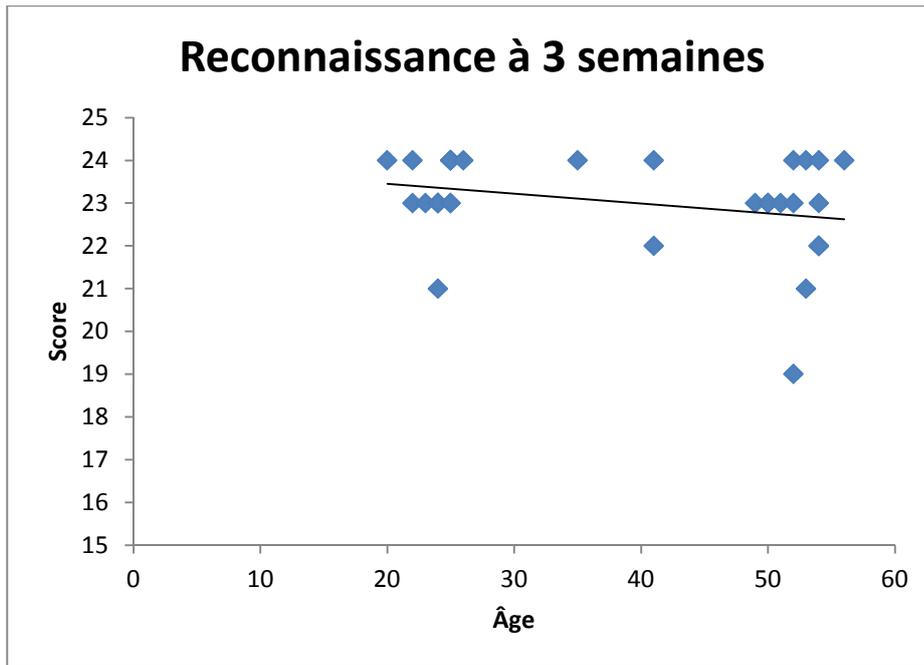
$r = -0.4$
 $p = 0.02$



Graphique 2 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel à 30 minutes du test verbal en fonction de l'âge
 $r = -0.37$
 $p = 0.03$



Graphique 3 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel à 3 semaines du test verbal en fonction de l'âge
 $r = -0.3$
 $p = 0.08$



Graphique 4 :
Performance des sujets contrôles au total de la reconnaissance à 3 semaines en fonction de l'âge
 $r = -0.28$
 $p = 0.1$

Ces constats ont une importance dans la comparaison des résultats du cas clinique M. D au groupe contrôle et en temps voulu les futurs cas cliniques qui effectueront ce test. En effet au vu de l'âge de M. D., 43 ans, il est considéré comme faisant partie du groupe « jeune » de cette étude. Donc si l'on considère seulement les résultats de ces sujets-là aux délais où l'effet de l'âge est significatif, M. D. est encore dans la moyenne pour le rappel du dernier essai [PC5 jeunes = 61] ainsi que pour le rappel à 30 minutes [PC5 jeunes = 56], les PC5 du groupe des jeunes ne différant pas de ceux du groupe d'âge moyen à ces délais.

L'effet du niveau d'éducation a également été étudié grâce au test t de Student. Les résultats sont résumés dans le tableau 3. A tous les délais, l'hypothèse émise est que les niveaux III obtiendraient de meilleures résultats que les niveaux II ($H_0 = \text{moyenne niveaux III} > \text{moyenne niveaux II}$). On constate qu'à tous les délais la performance des niveaux III est légèrement meilleure que celle des niveaux II mais qu'à aucun moment l'effet n'est significatif.

Tableau 3 : Effet du niveau d'éducation sur la performance au test verbal

	Total rappel dernier essai Max = 75	Total rappel 30 minutes Max = 75	Total rappel 3 semaines Max = 75
Moyenne niveau II	65.4	61.8	46.7
Moyenne niveau III	67.1	63.8	47.2
t	1.30	1.22	0.17
p	.10	.11	.43

La dernière variable de l'étude est le sexe. Tout comme les deux autres, son effet a aussi été analysé par le biais du test t de Student dont les résultats figurent dans le tableau 4. L'hypothèse émise est que la performance des femmes et des hommes serait égale ($H_0 = \text{moyenne femmes} = \text{moyenne hommes}$). On remarque que la performance des hommes est légèrement meilleure que celle des femmes au total du

rappel du dernier essai, à 30 minutes ainsi qu'à 3 semaines mais l'effet n'est pas significatif. Cependant à la reconnaissance à 3 semaines l'effet du sexe est significatif en faveur des hommes.

Tableau 4 : Effet du sexe sur la performance au test verbal

	Total rappel dernier essai Max = 75	Total rappel 30 minutes Max = 75	Total rappel 3 semaines Max = 75	Total reconnaissance 3 semaines Max = 24
Moyenne femmes	66.05	62.8	45.9	22.6
Moyenne hommes	66.43	63.4	48.1	23.6
t	0.30	0.39	0.76	3.26
p	.75	.69	.45	.002

En résumé, pour le test verbal, l'âge affecte seulement le dernier essai de rappel à l'apprentissage et le rappel à 30 minutes mais le niveau d'éducation et le sexe n'ont pas d'effet significatif, hormis pour le sexe à la reconnaissance à 3 semaines. La performance du cas contrôle M. D. est altérée au rappel à 3 semaines, elle est à la limite inférieure pour la reconnaissance mais dans la norme au dernier essai et au rappel à 30 minutes.

Test non verbal

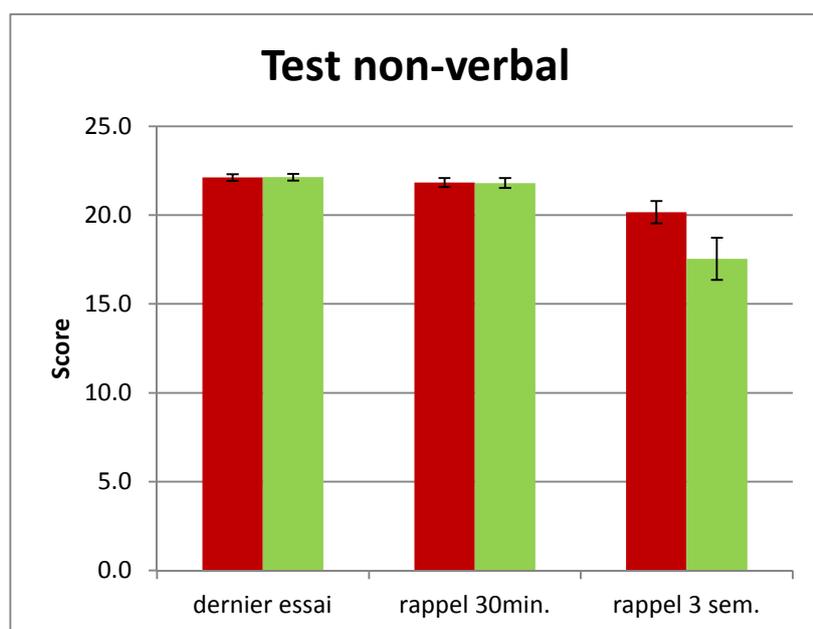
Le tableau 5 met en évidence les résultats totaux des 33 sujets contrôles aux différents délais pour les trois dessins sans prendre en compte les trois variables, sexe, âge et niveau d'éducation. On observe, bien que les chiffres soient petits, que l'étendue est identique pour le rappel du dernier essai ainsi que celui à 30 minutes et l'écart entre le meilleur et le moins bon score est faible, seulement 3 points. Par contre au rappel à 3 semaines cet écart devient très important, il passe à 17 points. L'évolution dans le temps montre une faible diminution des performances entre le rappel initial et celui à 30 minutes mais elle devient importante, sans être énorme, au passage du rappel à 30 minutes à celui de 3 semaines. En parallèle, l'écart-type augmente légèrement entre le rappel initial et celui à 30 minutes puis de manière plus conséquente de 30 minutes à 3 semaines. Au vu de l'écart-type, c'est au rappel à 3 semaines que l'on retrouve la plus grande différence de performance entre les sujets. Le score maximal est atteint mainte fois à tous les délais mais il fait quasiment l'unanimité à la reconnaissance, seule une personne a fait une erreur. Il y a donc pour ce délai un effet plafond qui limite la pertinence d'une analyse statistique. Le percentile 5 (PC5) a été quant à lui placé au résultat de la personne ayant obtenu la deuxième moins bonne performance et représente la limite à laquelle le test pourrait être considéré comme pathologique.

Le tableau 5 met également en évidence les résultats du cas clinique, M. D. On constate que sa performance est tout à fait dans la norme pour le total du nombre d'essais, le rappel au dernier essai et le rappel à 30 minutes. Cependant pour ce qui est des scores à 3 semaines, sa performance est nettement altérée pour le rappel et inférieure au percentile 5 pour la reconnaissance.

Tableau 5 : Performance totale (total des 3 dessins) au test non verbal des sujets contrôles et du cas clinique

	Total nombre d'essais Max = 9	Total rappel dernier essai Max = 23	Total rappel 30 minutes Max = 23	Total rappel 3 semaines Max = 23	Total reconnaissance 3 semaines Max = 3
Etendue	3-6	20-23	20-23	6-23	2-3
PC5		21	20	12	3
Moyenne	3.64	22.12	21.82	18.97	2.97
Ecart-type	0.90	0.78	1.07	3.85	0.17
M. D.	4	23	22	3	2

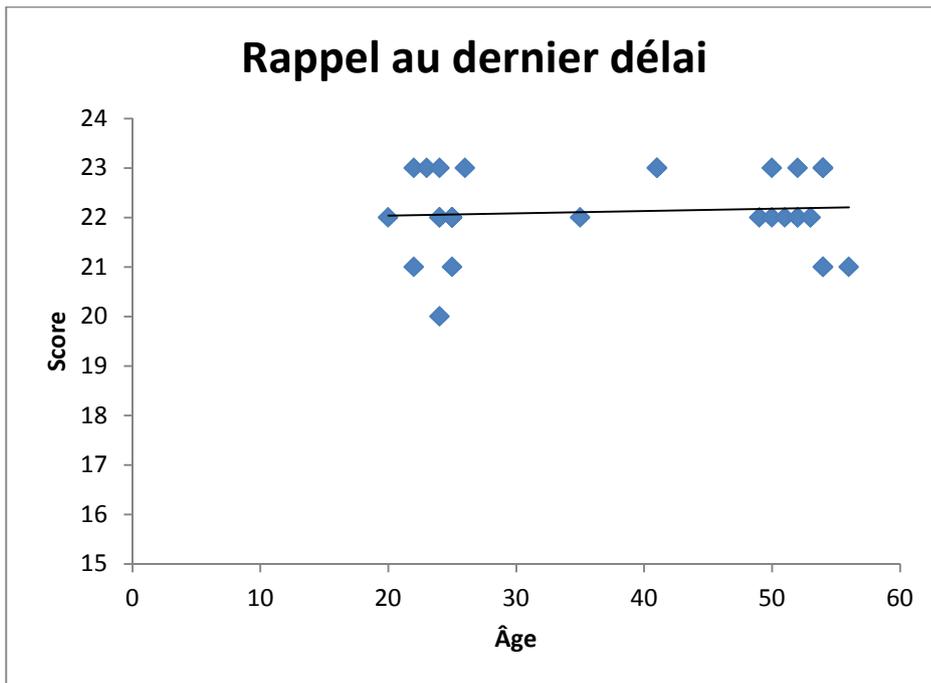
Tout comme pour le test verbal, nous avons recherché un éventuel effet des facteurs démographiques sur les performances. L'effet de l'âge sur les résultats a été étudié par l'analyse de la variance, ANOVA, à mesures partiellement répétées (voir annexe 6). Le facteur indépendant étant le groupe d'âge, on retrouve deux niveaux, les jeunes et les âges moyens. Celui-ci est considéré comme le facteur inter-sujets. Le facteur répété est, quant à lui, la session qui est divisé en trois niveaux, le dernier essai, 30 minutes et 3 semaines. Ce dernier est considéré comme le facteur intra-sujets. Cette analyse montre un effet significatif de la session [$F(2; 62) = 23.2, p = .000$] et de l'interaction entre les deux facteurs session et âge [$F(2; 62) = 4.09, p = .021$] mais pas d'effet significatif de l'âge. Les comparaisons à posteriori recourent à des tests t appariés. Les paires significatives sont : Pair 5 (dernier essai jeunes – 3 semaines jeunes) $t(17) = 2.715$ et $p = .015$, Pair 6 (30 minutes jeunes – 3 semaines jeunes) $t(17) = 2.755$ et $p = .014$, Pair 8 (dernier essai âges moyens – 3 semaines âges moyens) $t(14) = 3.958$ et $p = .001$ et Pair 9 (30 minutes âges moyens – 3 semaines âges moyens) $t(14) = 3.799$ et $p = .002$. La Paire 3 (3 semaines jeunes – 3 semaines âges moyens) approche la significativité avec $t = 1.976$ et $p = .068$. Le graphique 5 illustre bien cette interaction avec une plus grande perte au rappel différé à 3 semaines pour les sujets d'âge moyen. Le déclin se trouve donc entre la première et la deuxième session.



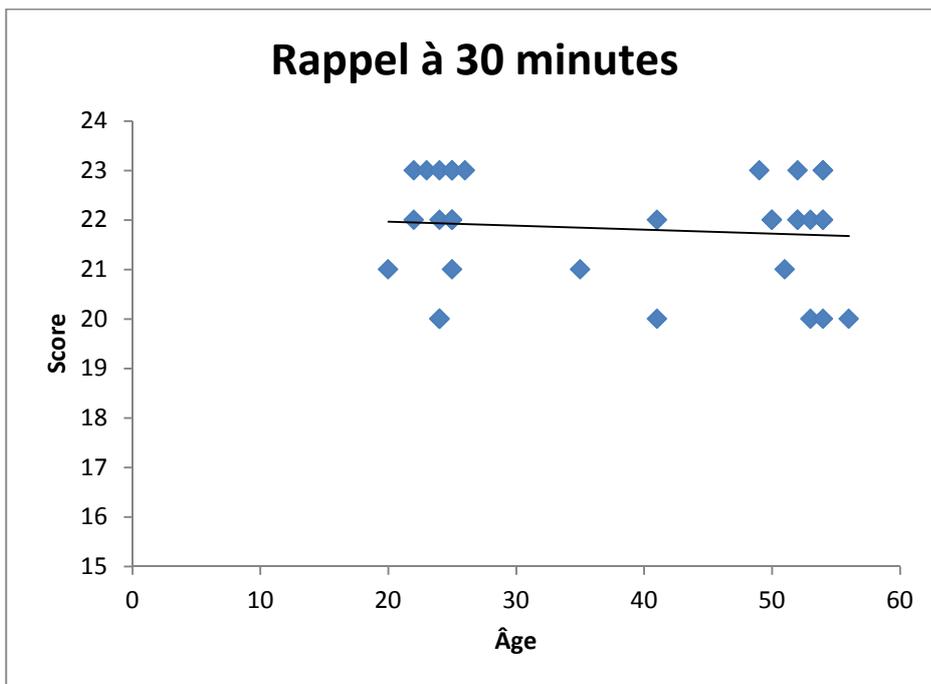
Graphique 5 :

Contraste des performances de rappel entre sujets jeunes (en rouge) et d'âge moyen (en vert) à chaque délai

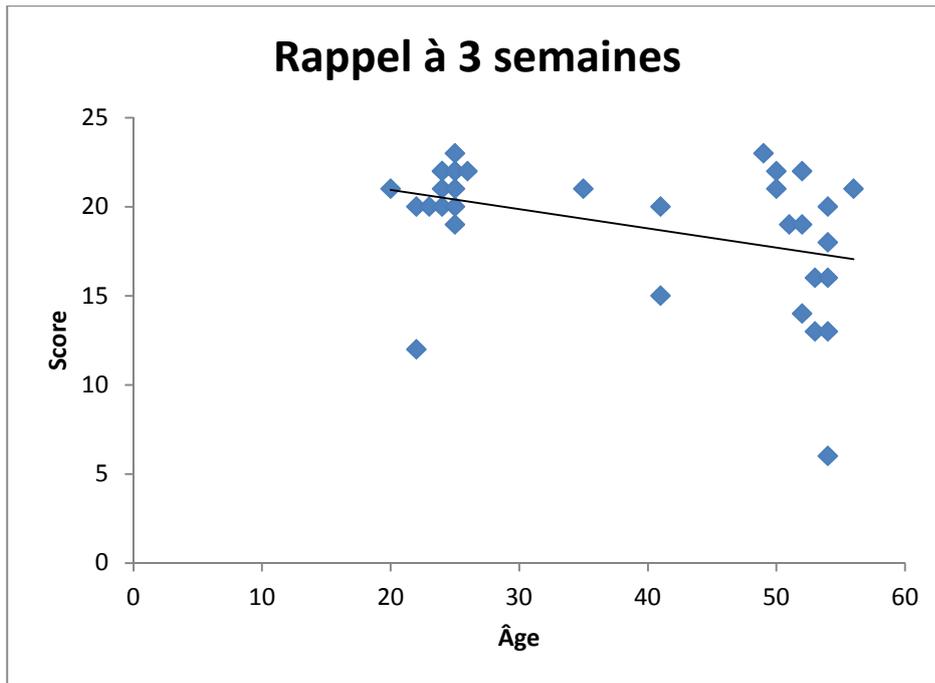
L'effet de l'âge a également été étudié par des analyses de corrélation dont les résultats sont exposés sur les graphiques 6 à 9. L'hypothèse émise à tous les délais est la même que pour le test verbal, les sujets plus jeunes obtiendraient un meilleur score que les sujets d'âge moyen et plus on prendrait de l'âge moins bonnes seraient les performances. Les graphiques ci-dessous illustrent la corrélation entre l'âge et les résultats. On observe une corrélation significative entre l'âge et le rappel à 3 semaines. Par contre la corrélation est non significative entre l'âge et le rappel au dernier délai, le rappel à 30 minutes ainsi que la reconnaissance à 3 semaines.



Graphique 6 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel du dernier essai du test non verbal en fonction de l'âge
 $r = 0.08$
 $p = 0.64$



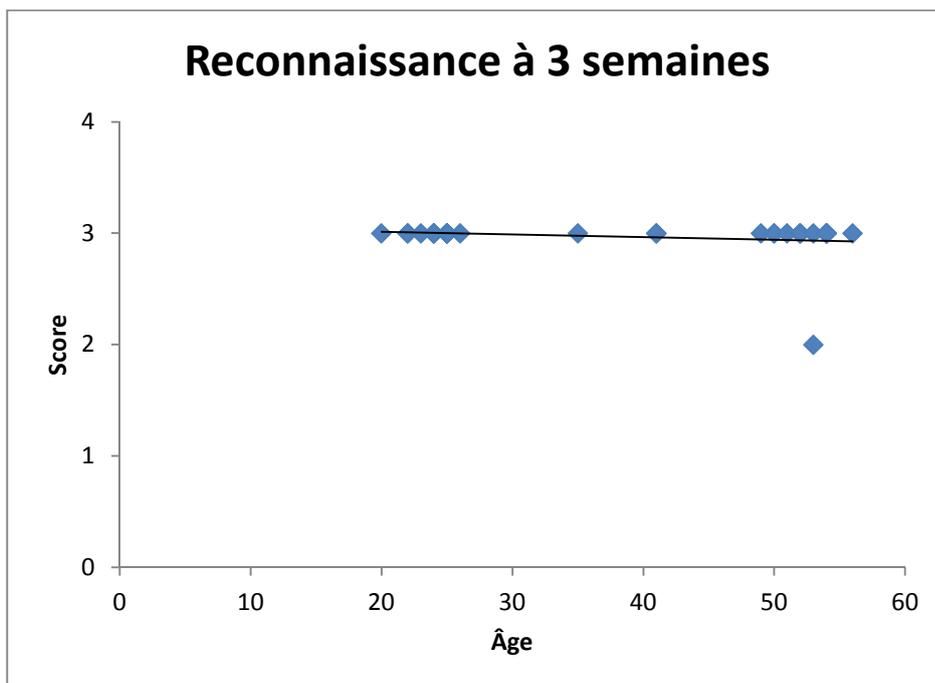
Graphique 7 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel à 30 minutes du test non verbal en fonction de l'âge
 $r = -0.1$
 $p = 0.55$



Graphique 8 :
Performance des sujets contrôles au total du rappel à 3 semaines du test non verbal en fonction de l'âge

$r = -0.39$

$p = 0.02$



Graphique 9 :
Performance des sujets contrôles au total de la reconnaissance à 3 semaines du test non verbal en fonction de l'âge

$r = -0.19$

$p = 0.29$

Comme déjà mentionné au test verbal, ces résultats ont une importance dans la comparaison des résultats du cas clinique avec ceux du groupe contrôle. Cependant dans cette situation, si l'on ne prend en considération que les résultats des sujets jeunes aux délais où l'effet de l'âge est significatif, on constate que M. D. avait déjà des résultats largement altérés au rappel à 3 semaines. Le nouvel élément comparatif (PC5 jeunes = 12) n'apporte donc, ici, pas de différence majeure sur la précision de détection du déficit de ce patient.

L'effet du niveau d'éducation a été analysé grâce au test t de Student dont les résultats figurent dans le tableau 6. A tous les délais, l'hypothèse émise est que les niveaux III effectueraient une meilleure

performance que les niveaux II ($H_0 = \text{moyenne niveaux III} > \text{moyenne niveau II}$). On constate qu'à tous les délais les niveaux III obtiennent un score légèrement meilleur que les niveaux II mais qu'à aucun moment l'effet n'est significatif.

Tableau 6 : Effet du niveau d'éducation sur la performance au test non verbal

	Total rappel dernier essai Max = 23	Total rappel 30 minutes Max = 23	Total rappel 3 semaines Max = 23
Moyenne niveau II	22.05	22.06	18.35
Moyenne niveau III	22.18	21.59	19.62
t	0.46	1.28	0.95
p	.32	.10	.17

Le test t de Student a également été utilisé pour l'analyse de l'effet du sexe, les résultats sont exposés dans le tableau 7. L'hypothèse émise est que la performance des femmes et des hommes serait égale ($H_0 = \text{moyenne femmes} = \text{moyenne hommes}$). Le tableau révèle que les résultats des femmes et des hommes sont très similaires et que l'analyse statistique ne montre pas d'effet significatif.

Tableau 7 : Effet du sexe sur la performance au test non verbal

	Total rappel dernier essai Max = 23	Total rappel 30 minutes Max = 23	Total rappel 3 semaines Max = 23
Moyenne femmes	22.21	21.89	19
Moyenne hommes	22.05	21.71	18.92
t	0.6	0.47	0.05
p	.55	.63	.95

En résumé, pour le test non verbal, l'âge affecte seulement l'apprentissage au rappel à 3 semaines (tendance se manifestant par une interaction significative entre session et âge) mais le niveau d'éducation et le sexe n'ont pas d'effet significatif sur la performance. La performance du cas contrôle M. D. est altérée au rappel à 3 semaines, elle est inférieure au PC5 pour la reconnaissance mais dans la norme au dernier essai et au rappel à 30 minutes.

Discussion

Le but de cette étude était de créer un outil diagnostique pour la détection d'un trouble de la consolidation à long terme à mettre à disposition du service de Neuropsychologie et de Neuroréhabilitation du CHUV. Afin d'atteindre cet objectif, il a fallu effectuer une standardisation auprès d'une population contrôle. Pour des raisons pratiques, les sujets sains prenant part à l'étude ont été recrutés par contact direct de l'entourage (amis, collègues...). De ce fait il existe probablement un biais de sélection. Ceci est probablement la principale source d'influence sur les résultats mais malheureusement cet effet aurait difficilement pu être évitable au vu des moyens mis à disposition. Le nombre de participants est également une limite de cette étude. Il aurait effectivement été statistiquement plus précis d'avoir un groupe contrôle plus grand mais le temps et les échéances exigées

n'ont pas permis d'atteindre un chiffre supérieur à 33. D'autre part, les deux différentes catégories de niveau d'étude se limitent à une maturité fédérale ou équivalent et un CFC ou équivalent. Il a été décidé de ne pas prendre en compte un groupe de personnes sans CFC car les personnes ne possédant aucun diplôme deviennent, dans notre société, de plus en plus rares et il aurait été trop difficile d'en trouver un nombre suffisant pour cette étude. Cette catégorie de personnes aurait éventuellement pu avoir une influence sur les statistiques récoltées. Néanmoins les résultats restent dans l'ensemble satisfaisants, la seule incertitude serait la significativité de l'effet du sexe sur la reconnaissance du test verbal qui demanderait une recherche plus approfondie. En effet cela n'entre pas dans l'hypothèse de base et aucun autre paramètre du test verbal et non verbal ne montre un effet significatif du sexe. Nous pensons tout de même que les données peuvent être réutilisables pour d'autres tests diagnostiques de trouble de la consolidation à long terme. D'ailleurs en ce qui concerne le cas clinique testé, M. D., sa performance de rappel est dans la norme à la première séance autant pour le test verbal que le test non verbal. Cependant, à la deuxième séance à 3 semaines, ses résultats sont altérés au test verbal et, proportionnellement, encore plus altérés pour le test non verbal. La reconnaissance est à la limite inférieure pour le test verbal et inférieure à la limite pour le test non verbal. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans les articles scientifiques. De manière générale, la littérature décrit des résultats dans la norme dans les quelques heures qui suivent la première session d'un test, les pertes commenceraient après environ 24 heures et augmenteraient au fil des jours et semaines. Ici, faute de moyen et de temps, nous n'avons pas pu ajouter une séance de test à 24 heures mais nous observons ce même effet avec une rétention initiale normale et de perte accélérée après 3 semaines. Nous constatons également une différence de rappel entre le test verbal et le test non verbal, en effet la perte est plus importante pour les dessins. Ceci pourrait être expliqué par une atteinte latéralisée chez M. D., le foyer étant dans son hémisphère droit, et la spécialisation hémisphérique gauche pour la mémoire verbale et droite pour les dessins, le visuo-spatial, les trajets, les visages. Une autre piste pourrait être que M. D. a naturellement une meilleure mémoire auditivo-verbale que visuo-spaciale. Il a peut-être également eu plus l'occasion de l'exercer au quotidien, de par le travail, la lecture ou autres. Par ailleurs, les histoires sont basées sur des situations proches du réel alors que les dessins sont plutôt abstraits, ne représentant pas d'objets connus du quotidien, ce qui pourrait éventuellement expliquer cette différence. On pourrait éventuellement poser l'hypothèse que la mémoire visuo-spaciale de M. D. serait plus affectée que la mémoire auditivo-verbale mais ceci demanderait de plus amples investigations. Il sera intéressant de voir si d'autres cas cliniques obtiennent des résultats comparables. D'autre part, au niveau du paradigme du test verbal, peut-être aurait-il été plus précis d'avoir un nombre d'éléments plus importants par histoire, ceci aurait pu éviter l'effet plafond observé lors de la reconnaissance. Cependant, dans ce cas, le rappel serait un exercice plus difficile à réaliser et il aurait fallu être moins rigoureux sur le détail des éléments à mentionner. Autrement, il aurait été intéressant de voir si les sujets auraient été capables de trouver la réponse aux questions de reconnaissance avant de montrer les différentes propositions, ainsi de séparer cet exercice en deux phases. Pour le test non verbal, nous aurions pu enrichir la reconnaissance, qui ne compte que 3 points et qui présente également un effet plafond, en ajoutant d'autres images représentant des objets de tous les jours (une maison, un arbre, un chien...). Sans les faire redessiner par le sujet, nous aurions pu, pour le rappel, poser des questions sur différents détails (couleur, forme, position...), puis exposer l'image parmi d'autres figures semblables pour la reconnaissance.

Conclusion

En somme, cette étude est satisfaisante car les résultats sont globalement cohérents. Nous espérons que ce test se révélera utile au service de Neuropsychologie et de Neuroréhabilitation du CHUV. Un énorme remerciement est accordé à toutes les personnes qui ont bien voulu se prêter au jeu, les 33 contrôles ainsi que le cas clinique M. D., sans qui cette étude n'aurait pas été possible ; nous remercions également Mesdames Rosanna DeMeo pour son aide dans le traitement statistique de certaines données et Astrigh Lindemann pour nous avoir mis signalé le cas clinique M.D.

Bibliographie

- [1] Tramoni E, Felician O, Barbeau E, Guedj E, Guye M, Bartolomei F, Ceccaldi M. Long-term consolidation of declarative memory : insight from temporal lobe epilepsy. *Brain* 2011 ; 134 : 816-831.
- [2] Jansari AS, Davis K, McGibbon T, Firminger S, Kapur N. When « long-term » memory no longer means « forever » : Analysis of accelerated long-term forgetting in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2010 ; 48 : 1707-1715.
- [3] McGibbon T, Jansari AS. Detecting the onset of accelerated long-term forgetting : Evidence from temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2013 ; 51 : 114-122.
- [4] Butler C, Kapur N, Zerman A, Weller R, Connelly A. Epilepsy-related long-term amnesia : Anatomical perspectives. *Neuropsychologia* 2012 ; 50 : 2973-2980.
- [5] Kemp S, Illman NA, Moulin CJA, Baddeley AD. Accelerated long-term forgetting (ALF) and transient epileptic amnesia (TEA) : Two cases of epilepsy-related memory disorder. *Epilepsy & Behavior* 2012 ; 24 : 382-388.
- [6] Hoefeijzers S, Dewar M, Della Sala S, Zerman A, Butler C. Accelerated long-term forgetting in transient epileptic amnesia : An acquisition or consolidation ? *Neuropsychologia* 2013 ; 51 : 1549-1555.
- [7] Wilkinson H, Holdstock JS, Baker G, Herbert A, Clague F, Downes JJ. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2012 ; 48 : 317-332.
- [8] Muhlert N, Grünwald RA, Hunkin NM, Reuber M, Howell S, Reynders H, Isaac CL. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe not idiopathic generalised epilepsy. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 2417-2426.
- [9] Kapur N, Millar J, Colbourn C, Abbott P, Kennedy P, Docherty T. Very Long-Term Amnesia in Association with Temporal Lobe Epilepsy : Evidence for Multiple-Stage Consolidation Processes. *Brain and Cognition* 1997 ; 35 : 58-70.
- [10] Wechsler D. Echelle clinique de mémoire de Wechsler Révisée. Manuel. Paris : Editions du Centre de Psychologie Appliquée ; 1991.