



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Thèse

Pour obtenir le titre de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Alina POP

Le 27 octobre 2008

**PERTINENCE DU MMSE CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU
EN MEDECINE GENERALE
ANALYSE A PARTIR DES PATIENTS
DE L'ETUDE ADELAHYDE**

Examineurs de la thèse :

| | |
|--|-----------|
| Monsieur le Professeur F. ZANNAD (Professeur de Cardiologie) | Président |
| Monsieur le Professeur X. DUCROCQ (Professeur de Neurologie) | Juge |
| Monsieur le Professeur T. LECOMPTE (Professeur d'Hématologie) | Juge |
| Monsieur le Docteur J.M. BOIVIN (Maître de Conférences Associé de Médecine Générale) | Juge |

Thèse

Pour obtenir le titre de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Alina POP

Le 27 octobre 2008

**PERTINENCE DU MMSE CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU
EN MEDECINE GENERALE
ANALYSE A PARTIR DES PATIENTS
DE L'ETUDE ADELAHYDE**

Examineurs de la thèse :

| | |
|--|-----------|
| Monsieur le Professeur F. ZANNAD (Professeur de Cardiologie) | Président |
| Monsieur le Professeur X. DUCROCQ (Professeur de Neurologie) | Juge |
| Monsieur le Professeur T. LECOMPTE (Professeur d'Hématologie) | Juge |
| Monsieur le Docteur J.M. BOIVIN (Maître de Conférences Associé de Médecine Générale) | Juge |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE - Guy RAUBER – Paul SADOUL - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET
Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY
Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT
Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET
Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET
Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER - Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET
Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JULLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-Pierre CRANCE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F. Zannad

Professeur de Cardiologie

Pour la confiance que vous m'avez accordée en suivant mon travail de thèse, pour votre érudition scientifique et pour votre accueil amical acceptez mes remerciements et soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur T. Lecompte

Professeur d'Hématologie

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury, pour avoir consacré votre temps à la relecture de ce travail et pour votre gentillesse, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur X. Ducrocq

Professeur de Neurologie

Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour le sujet de ma thèse et pour votre disponibilité, acceptez mes remerciements et soyez assuré de ma gratitude.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur JM. Boivin

Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Pour la confiance que vous m'avez montrée en me confiant ce sujet de thèse, pour votre érudition scientifique et grande disponibilité, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur T. JONVEAUX

Praticien hospitalier – Neurologie et Soins de Suite – Réadaptation - Unité de Soins Palliatifs

Pour m'avoir épaulée dans toutes les épreuves, pour le temps consacré à la relecture de ce travail, pour la pertinence des corrections et l'ordre mis dans mes idées, acceptez mes remerciements et soyez assurée de ma gratitude.

Merci à vous et à votre équipe du Centre P. Spillmann : travailler avec vous est un honneur et une joie

A M. R. Fay , PharmD, Data Management et BioStatistiques CIC Inserm
CHU Hôp. Jeanne d'Arc, Toul

Pour votre aide précieuse et continuelle sollicitude, soyez assure de ma
reconnaissance

A M. Ph. Mathieu, neuropsychologue, CMRR Hôp. Central

Pour votre disponibilité et pour l'éclairage particulier apporté sur le MMSE,
soyez assuré de toute ma reconnaissance

A Cristian

À Delia et David, mes anges.

Merci aux familles Sburlan, Pop, Dogaru – ma famille.

Merci à mes amis, roumains et français, grâce à vous, je continue.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque!"

Table de matières

| | |
|---|-------|
| I.) TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE | 2-46 |
| I. A.) LA PLAINTÉ MNÉSIQUE | 2- 10 |
| I.A.1.) Epidémiologie de la plainte mnésique | 2 |
| I.A.2.) Plainte mnésique bénigne, plainte mnésique suspecte | 3-4 |
| I.A.3.)Facteurs de variation de la plainte mnésique | 5-7 |
| I.A.4.) Plainte mnésique et risque de démence | 8 |
| I.A.5.) Evaluation de la plainte mnésique | 9-10 |
| I. B) MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS | 10-16 |
| I.B.1) Définition. Critères. Classification du MCI | 11-12 |
| I.B.2.) Epidémiologie du MCI | 12-13 |
| I.B.3.) Neuropathologie du MCI | 13 |
| I.B.4.) Facteurs de risque du MCI | 14-16 |
| I.C.) LES DEMENCES | 16-46 |
| I.C.1) Définition. Critères. Classification des démences | 16-19 |
| I.C.2.) Epidémiologie des démences | 19 |
| I.C.3.) Types de démences | |
| a.)Maladie d'Alzheimer | 20-27 |
| a. 1 .) Epidémiologie de la Maladie d'Alzheimer | 20 |
| a. 2.)Neuropathologie de la Maladie d'Alzheimer | 20-21 |
| a. 3.) Clinique de la Maladie d'Alzheimer | 22-24 |

| | |
|--|--------|
| a. 4.) Critères diagnostiques de la Maladie d'Alzheimer | 24-27 |
| b.) Démence Vasculaire | 27- 33 |
| b.1) Epidémiologie de la Démence Vasculaire | 27-28 |
| b.2) Neuropathologie. Classification des Démences Vasculaires | 28-29 |
| b.3) Clinique des Démences Vasculaires | 29 |
| b.4.) Critères diagnostiques des Démences Vasculaires | 29-33 |
| | |
| I.C.4.) Facteurs de risque des démences | 33-46 |
| 1. Facteurs génétiques | 33-34 |
| 2. Age | 34 |
| 3. Niveau d'éducation | 35 |
| 4. Sexe | 35 |
| 5. Facteurs de risque cardiovasculaires | 35-41 |
| 6. Comportements alimentaires | 41-43 |
| 7. Vitamine B12, folates et homocystéine | 43 |
| 8. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | 43 |
| 9. Traitement Hormonal Substitutif (THS) | 43 |
| 10. Statut matrimonial et environnement social | 44 |
| 11. Mesures dites « comportementales » | 44 |
| 12. Dépression | 44-45 |
| 13. Autres facteurs | 45-46 |
| | |
| II) EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DU DEFICIT COGNITIF | 46-83 |
| II.A) Examen clinique de la mémoire | 47 |
| II.B) Examen neuropsychologique spécialisé. Profils cognitifs à l'examen neuropsychologique | 48-53 |

| | | |
|--------------|---|--------------|
| a.) | Le profil cognitif de la MA | 48-49 |
| b.) | Le profil neuropsychologique de la DV | 49-50 |
| c.) | L'évaluation neuropsychologique | 50-53 |
| II.C) | Examens standardisés : Mini Mental State Examination | 53-83 |
| II.C.1) | Historique MMSE | 53-54 |
| II.C.2) | Méthode | 54 |
| II.C.3) | Résultats | 55 |
| II.C.4) | Présentation de l'instrument | 55-58 |
| a.) | Orientation | 56 |
| b.) | Apprentissage | 56-57 |
| c.) | Attention | 57 |
| d.) | Langage | 57-58 |
| e.) | Praxies | 58 |
| II.C.5) | Etudes métrologiques | 59-61 |
| a.) | Validité concurrente | 59 |
| b.) | Sensibilité. Spécificité | 59-60 |
| c.) | Reproductibilité | 61 |
| II.C.6) | Les facteurs de variations du MMSE | 62-70 |
| a.) | Influence de l'âge | 62-63 |
| b.) | Influence du niveau culturel | 63-64 |
| c.) | Influence de l'ethnie et de la langue | 64-65 |
| d.) | Influence de la sévérité du déficit cognitif | 65 |
| e.) | Influence intrinsèque des items MMSE | 65-68 |
| f.) | Influence de la prévalence de la démence | 68-69 |
| g.) | Influence du contexte du passage du MMSE | 69-70 |

| | |
|---|-------|
| II.C.7.) Limites du Mini Mental State Examination | 70-71 |
| II.C.8.) Intérêt et valeur diagnostique du Mini Mental State Examination | 71-75 |
| 1. MMSE et Neurologie | 71-72 |
| 2. MMSE et Psychiatrie | 72 |
| 3. MMSE et Syndromes démentiels | 72-73 |
| 4. Appréciation de la sévérité de la démence par le MMSE | 73-74 |
| 5. Utilisation du MMSE dans le suivi des syndromes démentiels | 74-75 |
| II.C.9.) Mini Mental State Examination et les autres tests | 75-77 |
| II.C.10.) Mini Mental State et Médecine Générale | 77-79 |
| II.C.11.) Mini Mental State comme test de screening (recommandations) | 79-81 |
| II. D.) Nécessité d'un dépistage précoce des troubles cognitifs | 81-83 |
| III.) METHODOLOGIE | 83-87 |
| 1. Hypothèses de travail | 84-86 |
| 2. Matériel et méthodes | 87 |
| IV.) RESULTATS | |
| 1. Le MMSE n'est pas un test de dépistage des troubles cognitifs débutants | 88-91 |
| Corrélation MMSE psychologue - score mémoire (Grober-Buschke) | 88 |
| Influences sur le score MMSE | 89-91 |
| Relation du MMSE avec l'âge | 89 |
| Relation du MMSE avec le sexe | 90 |
| Relation du MMSE avec le niveau d'étude | 90 |
| Relation du MMSE avec la situation familiale | 91 |
| Relation du MMSE avec le score social | 91 |
| Corrélation MMSE-GDS | 91 |

| | |
|--|----------|
| 2. La valeur seuil du score MMSE de 24 occulte les troubles cognitifs débutants | 92 |
| 3. La plainte mnésique doit être prise en sérieux par le médecin traitant | 92-93 |
| Corrélation GDS/Mac Nair | 93 |
| 4. Il existe des différences de cotation sur le score MMSE réalisé par le généraliste et par le psychologue | 94- |
| MMSE psychologue > 24 - Différence entre généraliste et psychologue | 94 |
| MMSE psychologue > 24 - Corrélation entre généraliste et psychologue | 95 |
| Ensemble des MMSE - Corrélation entre généraliste et psychologue | 96 |
| MMSE généraliste / psychologue - Divergences observées à scores identiques | 96 – 100 |
| Dimension 1 : orientation | 97 |
| Dimension 2 : apprentissage | 98 |
| Dimension 3 : attention et calcul | 98 |
| Dimension 4 : rappel | 99 |
| Dimension 5 : langage | 99 |
| Dimension 6 : praxies constructives | 100 |
| | |
| 4'. Les items MMSE, objet de divergence de cotation, n'ont pas de force prédictive de trouble cognitif dans notre étude | 100-106 |
| Dimension 1 : orientation | 101 |
| Dimension 2 : apprentissage | 101 |
| Dimension 3 : attention et calcul | 102 |
| Dimension 4 : rappel | 102 |
| Dimension 5 : langage | 103 |
| Dimension 6 : praxies constructives | 103 |
| Items perturbés | 104 |

| | |
|---|---------|
| 5. Les 2 populations (selon le mode de recrutement) de l'étude présentent des caractéristiques différentes | 106-110 |
| Age | 106 |
| Sexe | 107 |
| Niveau d'études | 107 |
| Situation familiale | 108 |
| Intégration sociale : score de soutien | 109 |
| MMSE | 109 |
| MacNair | 109-110 |
| GDS | 110 |
| Score mémoire | 110 |
| | |
| V.) DISCUSSION | 111-118 |
| | |
| VI.) CONCLUSIONS | 119 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 120-134 |
| | |
| ANNEXES | |

Pertinence du MMSE chez le patient hypertendu en médecine générale

**Analyse à partir des patients
de l'étude ADELAHYDE**

PREAMBULE

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis, en 2005, des recommandations concernant les sujets âgés hypertendus et conseille la réalisation d'un Mini Mental State Examination (MMSE) en raison de risque de survenue de démence et afin d'évaluer le risque de mauvaise observance du traitement.

L'hypertension artérielle prédispose à la démence. Le médecin généraliste doit être particulièrement vigilant concernant cette population. Il doit dépister les troubles cognitifs le plus tôt possible afin de proposer une prise en charge adéquate.

Nous estimons que la proposition faite par l'HAS peut être interprétée de façon trop systématique par les médecins et fait perdre des chances de dépistage précoce de troubles cognitifs débutants chez les sujets de plus de 75 ans mais aussi chez les moins de 75 ans.

Nous avons choisi de démontrer cette affirmation à partir de l'analyse des données de la cohorte ADELAHYDE (**A**nalyse des **D**éterminants génétiques et environnementaux de la **L**eucoaraiose dans une population de sujets **A**gés **H**ypertendus présentant des troubles cognitifs **D**ébutants) qui comprend 377 patients hypertendus, se plaignant de troubles de la mémoire et indemnes de démence dégénérative ou vasculaire. Tous ces patients ont eu un MMSE une batterie de tests cognitifs lors de l'entrée dans l'étude.

L'analyse de ces données devrait nous permettre de proposer une modification de cette phrase de recommandation.

I.) TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE

La mémoire est le préalable indispensable aux opérations de raisonnement et nous permet de travailler sur les connaissances du passé pour préparer le futur (1). Elle fait de nous des êtres uniques, individualisés, elle est la garante de notre histoire, de notre identité, de notre unicité. Les Grecs l'avaient élevée au rang de Déesse (Mnémosyne), mère de neuf muses, source de savoir, acheminant vers la création, la prophétie.

La mémoire occupe ainsi une place centrale chez l'homme, individu et être social. Toute faiblesse mnésique, perçue ou avérée, semble être devenue intolérable sur le plan personnel et social et fait l'objet d'une plainte.

I.A.) LA PLAINTÉ MNÉSIQUE

Symptôme médical mais aussi « symptomatique de la lassitude du sujet âgé de vouloir exister dans une culture de désirs et d'exigences, mais aussi fatigué à vouloir subsister en tant que lui-même dans cette humanité qui ne cesse de l'écarter (Ehrenberg, 1991) », la plainte mnésique est une réalité largement corroborée par différentes études épidémiologiques.

I.A.1.) Epidémiologie de la plainte mnésique

Ainsi, selon Cutler et Grams (1989), 59% des plus de 59 ans se plaindraient de leur mémoire, pour Koivisto *et al.* (1995), cela concernerait 76% de plus de 60 ans, pour Dartigues *et al.* (1997), 61% de plus de 65 ans présenteraient une plainte mnésique.

1.A.2.) Plainte mnésique bénigne, plainte mnésique suspecte

La plainte mnésique est qualifiée de « bénigne ou banale » lorsqu'elle s'inscrit dans le vieillissement cognitif usuel, au pronostic sans gravité ; elle devient « suspecte » lorsqu'elle est le témoin d'une pathologie organique cérébrale débutante au pronostic hautement péjoratif, telle la maladie d'Alzheimer.

Le vieillissement cérébral normal induit des modifications fonctionnelles mnésiques sur les opérations de *récupération*. Ainsi, les sujets âgés deviennent moins aptes à auto initier la mise en œuvre contrôlée de ce processus actif. Les troubles mnésiques pathologiques, notamment ceux qui accompagnent les démences dégénératives, telle que la Maladie d'Alzheimer, marquent essentiellement les opérations d'*encodage*. La plainte « bénigne » traduit la non accessibilité plutôt que la non disponibilité de l'information. L'information non disponible, non accessible, ne bénéficiant pas de l'aide par l'indiçage de certains tests psychométriques est à la base de la plainte « suspecte ».

Dans le cadre du **vieillissement cérébral normal**, les « oublis » disparaissent spontanément, des informations non accessibles à un moment donné reviennent en mémoire quelques instants plus tard, spontanément ou après une procédure de recherche. Le retentissement de ces « oublis » sur l'activité objective dans la vie quotidienne est faible ou nulle, quoique subjectivement, ils sont parfois très gênants. L'autonomie de la personne reste intacte et, souvent, l'entourage ne les remarque pas.

Toutefois, le sujet est très conscient de ses difficultés et en souffre : certains « sujets âgés » acceptent la perte de la mémoire associée à l'âge de la même façon qu'ils acceptent la limitation de leurs capacités physiques. Beaucoup de ces individus progressivement restructurent leur environnement, développent des stratégies compensatrices et ne sont pas particulièrement perturbés par un déficit mnésique relativement modeste. Au contraire, beaucoup d'individus âgés sont fortement perturbés par ces déficits et ne sont nullement rassurés lorsqu'on leur assure que ces déficits sont 'normaux'.» (Crook et al.).

La **plainte mnésique « suspecte »** est caractérisée par la persistance des oublis qui ont un fort retentissement sur l'activité objective du sujet dans la vie quotidienne, en particulier dans les secteurs dits instrumentaux (gestion du budget, utilisation du téléphone, des transports en commun, gestion des médicaments...). Ces oublis portent sur l'orientation temporelle, de nature épisodique, l'orientation spatiale étant plus tardivement touchée. Ces troubles alertent assez vite l'entourage ; le sujet, même s'il est souvent conscient de présenter des difficultés mnésiques, en minimise la sévérité et le retentissement sur la vie quotidienne.

Une modification comportementale est souvent et précocement associée à ces troubles mnésiques (surtout dans la maladie d'Alzheimer) : un repli sur soi, une moindre réactivité émotionnelle aux stimuli positifs ou négatifs, une baisse de motivation, mais en absence de traits sémiologiques dépressifs : humeur dépressive, troubles végétatifs (Derouesné, 1999).

Tableau n°1 : *Caractéristiques des plaintes mnésiques*

| Plainte bénigne | Plainte suspecte |
|--|---|
| Sollicite spontanément une consultation | Accompagné par la <i>famille</i> = origine de la consultation |
| Plainte mnésique intense, anamnèse précise | Déficits mnésiques méconnus/ minimisés par le sujet |
| Troubles de rappel du passé ancien/ récent | Oublis du passé récent |
| Retentissement faible / nul sur l'activité quotidienne | Fort retentissement sur l'activité objective |
| Disparaissent spontanément | Ne disparaissent pas spontanément |
| Manifestations <i>psychoaffectives</i> subjectives (anxiété) | Modifications <i>comportementales</i> (apathie) |

1.A.3.) Facteurs de variation de la plainte mnésique

Différentes variables semblent nuancer cette plainte : sa fréquence augmente avec l'âge (Basset et Polstein, 1993), quand le niveau d'étude est bas (Comijs *et al.* 2002), quand il y a des stigmates scannographiques en absence de la démence : la réduction du volume de l'hippocampe gauche (Van der Flier *et al.* 2004) et des lésions de la substance blanche (Minnet *et al.* 2005). Une étude mexicaine (Faccinelli-Coreas *et al.* 2004) rapporte une prévalence de la plainte plus importante chez les femmes, cette corrélation n'a pas pu être établie par une étude japonaise plus récente (Iwasa *et al.* 2005).

Chez la personne âgée, la sévérité de la plainte mnésique est fréquemment associée à la présence des plaintes somatiques (Haninnen *et al.* 1994), la présence d'une atteinte sensorielle (Faccinelli-Coreas *et al.* 2004), un état de santé général précaire (Comijs *et al.* 2002).

Il existerait des liens congruents et consistants entre les aspects psychoaffectifs (anxiété et dépression), les traits de personnalité et la propension à se plaindre de sa mémoire. Antikainen *et al.* ont montré, dans une étude, que l'amélioration de l'humeur dépressive est corrélée avec la réduction de l'intensité de la plainte mnésique (2).

Mais la baisse des performances cognitives, symptomatologie anxieuse et dépressive n'expliquent au mieux que 20% de la variance de la sévérité de la plainte. D'autres facteurs psychopathologiques semblent ainsi impliqués.

Ainsi, selon Haninnen *et al.*, cités par Gély-Nargeot (3), les individus qui se plaignent du mauvais fonctionnement de leur mémoire sont ceux qui présentent, par rapport aux non plaignants, une perception négative de leurs compétences et de leurs capacités.

Selon Pearman *et al.*, la plainte mnésique serait reliée à l'anxiété et au sentiment de contrôle de soi. Les études citées montrent qu'en l'absence de traits de personnalité pathologiques, les symptomatologies anxieuse et dépressive ainsi que les problèmes de santé rendraient mieux compte de la plainte mnésique.

Les travaux de Derouesné *et al.* (4) relient la plainte à la sévérité de la symptomatologie anxieuse et non avec celle d'une éventuelle atteinte mnésique objectivées par les tests. Deux types de plainte pourraient être ainsi distingués :

- les plaintes en rapport avec une fragilité névrotique qui s'observent à tout âge, chez le sujet âgé, il s'agit habituellement de plaintes anciennes (5 à 10 ans ou plus) qui portent sur la mémoire, mais également sur d'autres manifestations physiques et psychiques
- les plaintes spécifiques au sujet âgé sont volontiers relativement récentes (une à quelques années) et limitées à la mémoire, elles témoignent d'une personnalité fragilisée par les problèmes sociaux, de santé ou psychologiques associés au vieillissement, elles sont favorisées par l'existence d'une personnalité dotée d'un sentiment d'identité faible ou d'une faible estime de soi, elles peuvent exprimer une simple anxiété devant le vieillissement.

A partir de ces différentes réflexions, Dérouesne (2006) propose une nouvelle modélisation de la plainte mnésique :

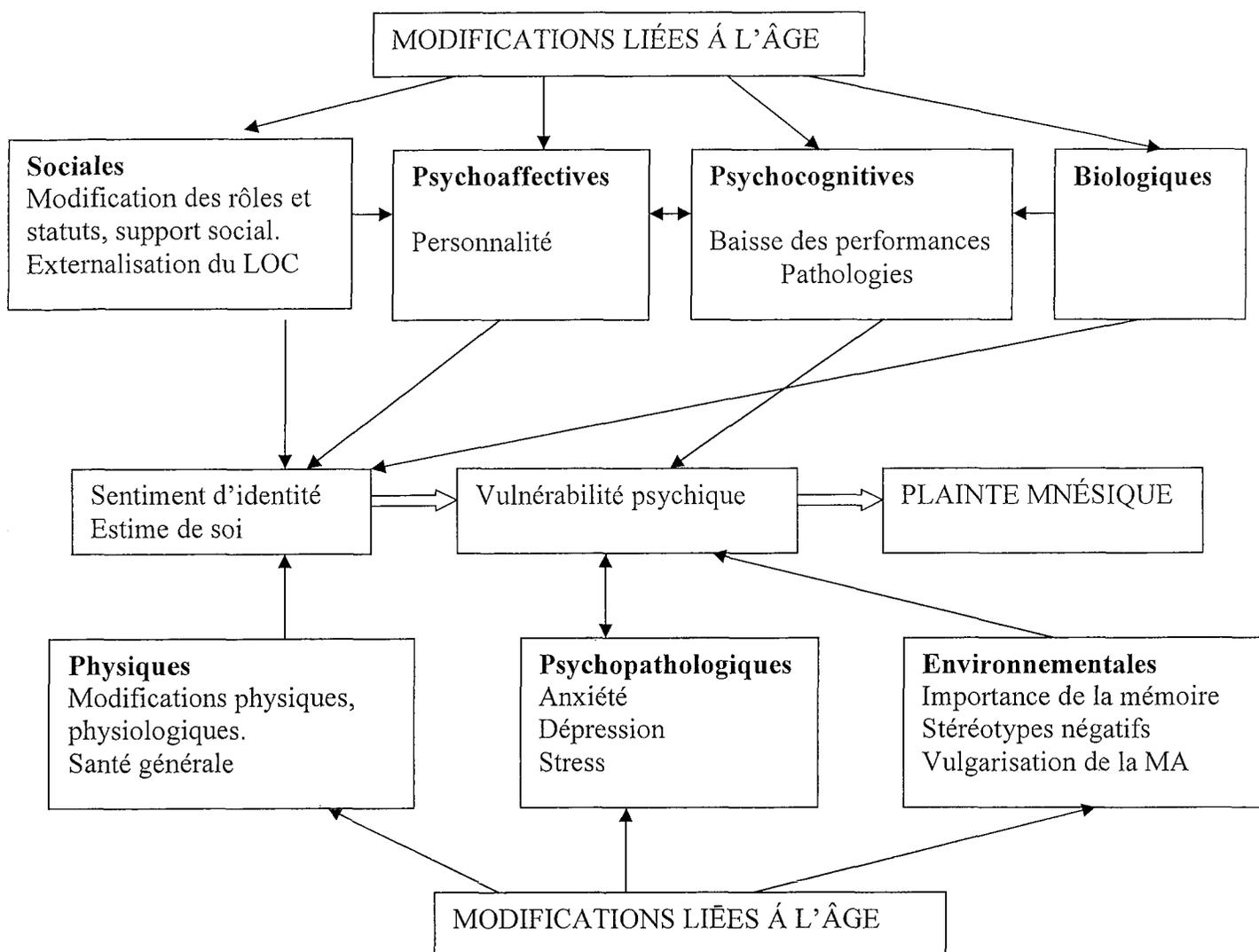


Figure n° 1 : Modélisation de la plainte mnésique, Derouesné 2006

« Aujourd'hui, les progrès de la médecine et l'élévation du niveau de vie ont fait que la crainte de vieillissement s'exprime moins en termes de crainte de difficultés physiques qu'en crainte de Maladie d'Alzheimer, la maladie de la mémoire,..., crainte de vieillir et de l'avenir. Enfin, la mémoire comme lieu d'intégration de l'individu au social, comme place particulière dans l'inconscient collectif de notre société contribuerait à expliquer que la fréquence croissante de la plainte mnésique témoignerait également de la crise d'identité des sociétés développées, de la perte des repères traditionnels et de la crainte de l'avenir » (3).

I.A.4.) Plainte mnésique et risque de démence

L'étude de cohorte Paquid (5) est une des plus complexes à se pencher sur les troubles cognitifs du sujet âgé. Au total, 3777 personnes de 65 ans et plus vivant dans les départements de Gironde et Dordogne ont fait l'objet d'un suivi depuis dix-sept ans, permettant l'étude des facteurs de risque, de la neuropsychologie et de l'histoire naturelle de la démence, ainsi que l'estimation de la prévalence et de l'épidémiologie de cette pathologie et du déclin cognitif pré diagnostique de la démence en France.

Lors du suivi à un an de 1503 sujets de plus de 65 ans non déments, en Gironde, les auteurs distinguaient trois niveaux de troubles mnésiques : des troubles ressentis par le sujet, des troubles exprimés par une plainte mnésique au médecin, et des performances mnésiques basses à des tests psychométriques.

Ainsi, les auteurs de l'étude ont remarqué le fait que deux à quatre ans avant le stade clinique de démence, la plainte mnésique exprimée au médecin était prédictrice de cette affection indépendamment de la performance à des tests de mémoire. Cependant, même si le risque relatif est élevé, le risque absolu de la démence reste faible (3,6% par an pour le groupe ayant le plus haut risque) rendant une attitude de dépistage et de prévention peu performante. Afin de mieux définir des sujets à très haut risque de démence, il faudrait envisager un bilan de deuxième niveau comprenant un examen psychométrique approfondi, une imagerie adaptée et le recueil des facteurs de risque de cette pathologie (6).

Ces résultats confirment ceux de l'étude américaine de Reisberg qui a surveillé l'évolution de deux groupes de personnes dont les fonctions cognitives étaient normales. Les sujets du premier groupe n'exprimaient aucune plainte, tandis que ceux du second groupe se plaignaient de troubles de la mémoire. Les résultats des tests de base étaient équivalents, mais le suivi a montré une évolution vers la démence de 17% des sujets du premier groupe et de 57% du second groupe (7).

La plainte mnésique est donc bien l'expression d'un risque plus élevé de détérioration intellectuelle. Elle doit être particulièrement prise au sérieux quand elle est exprimée à un médecin, même si les performances aux tests restent les meilleurs prédicteurs de la démence.

I.A.5.) Evaluation de la plainte mnésique

La fréquence et l'intensité des plaintes concernant le fonctionnement mnésique varient selon les conditions dans lesquelles elles sont recueillies et les résultats obtenus, concernant la fréquence ou la sévérité de la plainte, sont étroitement dépendants de la formulation des questions. Deux techniques sont utilisées : le questionnement simple type « Avez-vous des difficultés avec votre mémoire ? » ou l'administration des questionnaires plus complets et standardisés.

Ces questionnaires explorent les difficultés que les sujets rencontrent dans la vie quotidienne (questionnaires de plainte mnésique) ou la connaissance qu'ont les sujets du fonctionnement mnésique (questionnaires de métamémoire).

Les questionnaires de plainte mnésique évaluent la fréquence avec laquelle le sujet rencontre des difficultés mnésiques à l'aide d'une échelle sans points d'ancrage fixe (*Rencontrez-vous cette difficulté jamais, rarement, parfois ?*), ainsi la période sur laquelle porte l'évaluation n'est pas précisée et peut varier. La formulation des questions, la façon de coter peuvent influencer les réponses. Le caractère subjectif de la mesure (« jamais » à « toujours ») peut entrer en résonance avec le caractère subjectif du sujet (l'estime de soi, désidérabilité sociale, croyance sur ces capacités mnésiques). Ce type de questionnaire est, donc, adapté pour suivre l'évolution de la plainte chez un sujet donné mais est moins précis pour comparer les sujets entre eux (1).

Ces questionnaires mettent aussi en évidence des oublis marquants, qui ne caractérisent pas le fonctionnement mnésique du sujet, les oublis fréquents mais sans incidence sur la vie quotidienne ne seront pas rapportés.

Un tel questionnaire de la plainte mnésique est l'échelle de Mac Nair (8), initialement destinée à évaluer les difficultés cognitives, dont le score élevé ne présume pas une démence, mais incite à effectuer une évaluation cognitive du patient. Il s'agit d'un autoquestionnaire qui peut être complété en dehors de la présence du médecin. Il peut être complété également par un membre de la famille ; une différence de taille entre le score de la plainte mnésique exprimée par le patient et le score obtenu par le membre de la famille peut indiquer une prise de conscience imparfaite des troubles mnésiques par le patient (anosognosie).

Thomas-Antérion *et al.* ont étudié la relation entre la plainte mnésique et l'anxiété sur 40 sujets anxieux généralisés en utilisant des tests neuropsychologiques et l'échelle de Mac Nair (9). Les épisodes traumatisants récents sont fréquents, ainsi que l'antécédent de Maladie d'Alzheimer chez un proche. Les sujets obtiennent un score élevé dans l'échelle d'évaluation de la plainte mnésique et se plaignent surtout des difficultés attentionnelles. Le score de l'échelle de Mac Nair n'est que faiblement corrélé aux performances et seulement à l'épreuve de mémoire de récit (plus le score de la Mac Nair est élevé, plus le patient se plaint, moins il se rappelle d'items des histoires). Les tests neuropsychologiques mettent en évidence une altération de la mémoire à court terme qui traduit la difficulté du sujet à mobiliser ses ressources attentionnelles. Le score de Mac Nair n'est pas corrélé à celui du MMSE.

L'étude GuidAge (10), une étude de prévention secondaire de la Maladie d'Alzheimer, s'est intéressé aux patients présentant des troubles légers subjectifs de la mémoire exprimés spontanément au médecin. Cette plainte mnésique était estimée par l'échelle de MacNair. Les auteurs mettent en évidence le fait que les patients présentant un déclin cognitif léger ont signalé significativement plus de difficultés sur chaque item que les patients sans déclin. Il sera intéressant de suivre l'évolution des patients selon leurs réponses initiales à cette échelle.

I. B) MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS

La mise en évidence de troubles cognitifs modérés au cours du vieillissement cérébral dit « normal » est habituelle. Les liens éventuels avec les pathologies démentielles posent un problème diagnostique parfois difficile.

De nombreuses tentatives nosologiques visant à caractériser cette frontière ont marqué ces dernières années. Ainsi, dès 1962, Kral élaborait le concept *d'oubli bénin lié à l'âge* (11) depuis d'autres cadres ont été créés pour couvrir cet espace du vieillissement cognitif normal ou pathologique (AAMI- *Age Associated Memory Impairments*, Crook *et al.*, 1986, AACD-*Déclin Cognitif Associé à l'Age*, Levy, 1994).

1.B.1). Définition. Critères. Classification du MCI

Le concept de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) de Petersen fait actuellement référence (Petersen *et al.*, 1997, critères précisés en 1999) (12). Le MCI définit un groupe de sujets à haut risque d'évolution démentielle (Petersen *et al.*, 2001).

CRITERES DE MCI (Petersen *et al.*, 1997)

1. plainte de mémoire,
2. trouble objectif de la mémoire,
3. absence d'autre trouble cognitif ou de retentissement sur la vie quotidienne,
4. fonctionnement cognitif général normal,
5. absence de démence.

Le déficit objectif de la mémoire observé aux tests doit être d'au moins un écart type et demi (par rapport à un groupe de sujets appariés du même âge et du même niveau intellectuel).

L'hétérogénéité du concept MCI caractérise :

- l'évolution : l'état cognitif peut être réversible, stable ou évoluer vers une démence
- les catégories évolutives : si la majorité des sujets répondant aux « critères MCI » évoluent vers une démence de type MA, d'autres modalités démentielles sont possibles : DV, Démences Mixtes, Démence à Corps de Lewy...
- l'évaluation clinique et l'évolution : selon ces critères, on distingue le MCI amnésique, qui évolue préférentiellement vers la MA, le MCI caractérisé par l'altération légère des domaines cognitifs multiples, qui peut évoluer vers la MA, mais aussi vers une DV ou encore représenter une modalité de vieillissement cognitif qualifié de normal, le MCI correspondant à une altération isolée d'un domaine cognitif autre que la mémoire, dont l'évolution pourrait aller vers une démence non MA
- les facteurs associés : les facteurs vasculaires cérébraux ou les pathologies psychiatriques sont très souvent associés.

L'existence de cette hétérogénéité du concept MCI a permis de proposer une modification des critères initiaux de Petersen (13) :

CRITERES DE MCI modifiés (Winblad *et al.*, 2004)

1. une plainte cognitive émanant du patient et /ou de l'entourage,
2. le sujet et/ou l'informant signale(nt) un déclin de performances cognitives et/ou fonctionnelles par rapport aux capacités antérieures,
3. trouble cognitif objectivé par l'évaluation clinique (altération de la mémoire et/ou d'une autre sphère cognitive),
4. cette altération cognitive n'a pas de retentissement sur la vie quotidienne, le sujet peut signaler des difficultés concernant les activités complexes de la vie quotidienne,
5. une absence de démence.

Les nouveaux critères permettent avant tout de détecter une altération cognitive discrète le plus précocement possible. Ils mettent désormais l'accent sur l'importance de la plainte et du déclin du fonctionnement cognitif. Ils paraissent mieux adaptés pour individualiser, en pratique médicale courante, un groupe à risque de développer une démence.

Une réflexion plus poussée peut être menée par la suite, au sein des centres spécialisés, afin d'identifier le sous type syndromique ou étiopathogénique de MCI.

1.B.2.) Epidémiologie du MCI

Les **indices épidémiologiques** (prévalence, incidence, taux de conversion vers la démence) sont différemment appréciés par les diverses études à cause de l'intervention des biais d'inclusion (âge, mode de recrutement...), de mesure (application rétroactive des critères MCI) ou de critères utilisés pour définir les MCI.

L'incidence du MCI est de 1 à 6% par an, alors que l'estimation de la prévalence varie de 3 à 22% par an (14, 15, 16, 17). Selon une analyse des résultats à partir de la *Cardiovascular Health Study*, les sous types de MCI seraient estimés, pour une prévalence de 22%, à 6% pour le MCI amnésique et à 16% pour le MCI domaines multiples (16).

Le taux de conversion du MCI vers la démence varie de 6% à 16% selon les études (18,19). La vitesse de progression d'un MCI vers une MA est approximativement de 10-15% par an (18, 19). De plus, si les critères de MCI amnésique sont complètement respectés, il y a un risque de progression vers une MA dans les années suivantes qui est augmenté de façon importante au-dessus de l'incidence générale de MA de 1-2% par an (Petersen *et al.*, 2001). L'âge influence fortement le risque de démence. Le MCI représente souvent le stade pré-démence d'une pathologie neurodegenerative chez les sujets âgés et plus rarement chez les sujets jeunes (20).

Les sujets porteurs de l'allèle E4 (ApoE4) sont prédisposés à une progression plus rapide (Petersen *et al.*, 1999) (12). Dans la mesure où l'ApoE4 est reconnu comme étant un facteur de risque de MA (voir le chapitre « Facteurs de risque de démences »), la constatation que les individus qui obéissent aux critères de diagnostic de MCI amnésique et possèdent l'allèle ApoE4 progressent plus rapidement semble logique.

1.B.3.) Neuropathologie du MCI

Sur le versant **neuropathologique**, selon l'étude de Jicha *et al.*, réalisée à partir d'autopsies de sujets présentant les caractéristiques de MCI, les critères neuropathologiques de MA ne sont pas retrouvés (21). La caractéristique commune la plus fréquente de ces sujets consiste en une pathologie neurofibrillaire du lobe temporal médian et des dépôts amyloïdes diffus dans le néocortex. La plupart des sujets n'avaient pas suffisamment de plaques neuritiques pour constituer un stade neuropathologique de MA. Ils relèvent d'une pathologie transitionnelle impliquant que, s'ils avaient vécu plus longtemps, ils auraient développé le tableau neuropathologique complet de la MA.

Une autre étude révèle que si la plupart des sujets atteints de MCI amnésique progressent vers une MA clinique et neuropathologique, plus de 20% d'entre eux ne présenteront pas de MA (22). Ainsi, les critères de MCI amnésique ne sont pas suffisamment spécifiques pour pouvoir poser le diagnostic de MA avec certitude dès ce stade clinique.

I.B.4.) Facteurs de risque du MCI

Les **facteurs de risque du MCI** ont fait l'objet de plusieurs études dans le contexte de continuité cognitive entre MCI et démences (surtout MA). Dans une étude française récente (23), les patients présentant un MCI se révélaient souvent dépressifs et étaient plus souvent sous traitement anticholinergique. Les hommes présentaient le plus souvent un index de masse corporelle plus élevé, une histoire personnelle de diabète ou d'accident vasculaire cérébral, tandis que les femmes présentaient des plaintes somatiques et des insomnies et étaient souvent isolées sur le plan social.

Les facteurs de risque de la progression vers la démence présentaient des profils différents en fonction du sexe: pour les hommes, les principaux facteurs prédictifs étaient la présence de l'allèle ApoE4, l'antécédent d'AVC, un bas niveau éducationnel, un score bas à l' IADL (Instrumental Activities of Daily Living), l'âge.

Chez les femmes, la meilleure prédiction de cette progression était donnée par la perte au score IADL, l'allèle ApoE4, le niveau éducationnel bas, la dépression subclinique, l'usage de la médication anticholinergique et l'âge.

Ces données suggèrent que les mesures de prévention du MCI et de sa progression vers la démence doivent se concentrer sur la prévention des AVC chez l'homme et sur la symptomatologie dépressive et l'usage des médicaments anticholinergiques chez la femme (23).

La contribution des facteurs de risque cardiovasculaires et tout particulièrement de l'hypertension artérielle dans l'apparition du MCI est retrouvée dans la Twin Study (15); pour la Cardiovascular Health Study Cognition Study, le MCI est associé à la maladie cérébrovasculaire diagnostiquée à l'IRM (24). Les deux études confirment aussi le rôle de l'allèle ApoE4 comme facteur de risque du MCI.

La race semble, elle aussi, modifier la prévalence du MCI : le MCI touche plus souvent les Afro-américains (24); pour les patients chinois étudiés par Xu *et al.* dans une étude comparative culturelle (25), la progression du MCI se faisait plutôt vers la Démence Vasculaire (DV), tandis que les patients américains de la même étude évoluaient plutôt vers la MA.

L'association entre dépression et MCI paraît pertinente dans la mesure où le lobe temporal et ses connexions avec les structures préfrontales et les autres structures ne jouent pas seulement un rôle dans le fonctionnement cognitif, mais également dans le comportement émotionnel.

Mrazek *et al.* ont réalisé une étude prospective d'une cohorte recrutée par la Mayo Clinic (26) et ont constaté que la dépression avait plus que doublé le risque du passage du vieillissement normal au MCI. Une interaction synergique était aussi observée entre la dépression et le génotype de l'apolipoprotéine E (ApoE).

Quatre hypothèses explicatives des mécanismes possibles liant la dépression au MCI ont été proposés :

1. *voie étiologique* – la dépression est dans la chaîne de causalité amenant au MCI en vertu de ses effets sur l'axe neuroendocrinien (Sapolski, 2001). Une intervention ciblée sur la dépression pourrait ainsi faciliter la prévention primaire du MCI.
2. *facteur de risque associé* – la dépression n'est pas le facteur causal du MCI car il existe un troisième facteur qui provoque la genèse à la fois de la dépression et du MCI. Le troisième facteur de risque associé pourrait être génétique, environnemental, ou les deux.
3. *causalité inverse* – une personne qui ressent un certain degré de déclin cognitif peut développer une dépression réactionnelle à ses symptômes, mais aussi, les symptômes dépressifs peuvent être une manifestation précoce non cognitive de la démence. En troisième lieu, la dépression peut « démasquer » les manifestations cliniques du MCI chez des individus aux capacités de réserve limitées.
4. *interaction* – la dépression ne provoque un déclin cognitif qu'en présence d'un facteur de susceptibilité génétique ou d'un autre facteur de risque (l'interaction synergique entre le génotype ApoE et la dépression).

Ces quatre mécanismes ne s'excluent pas les uns les autres, et doivent se combiner (26).

Les symptômes neuropsychiatriques sont fréquents chez les sujets MCI. Selon Palmer *et al.* (20), l'anxiété chez le sujet MCI est, elle aussi, un facteur de risque de développer une MA. La symptomatologie dépressive constitue un facteur de risque d'évolution vers la MA chez les sujets ne présentant pas de trouble cognitif. L'anxiété semble être un symptôme de la phase initiale du déclin cognitif lors du processus neurodégénératif alors que la symptomatologie dépressive semble se positionner plutôt à la phase préclinique de la maladie présente chez les sujets ne présentant pas de trouble cognitif décelable.

Les facteurs de risque du MCI peuvent être communs avec les facteurs de risque des démences, mais aussi spécifiques au MCI, délimitant encore davantage cette catégorie de troubles mnésiques. La compréhension de leurs mécanismes d'action pourrait faciliter leur prise en charge et ainsi proposer des directions à suivre pour la prévention primaire des troubles cognitifs.

Le concept de MCI, bien qu'hétérogène et perfectible, a le mérite d'avoir attiré l'attention sur le diagnostic précoce des démences, en particulier de la MA, en autorisant un suivi plus rigoureux des troubles mnésiques débutants.

I.C.) LES DEMENCES

Dérivé du latin *dementia* (hors d'esprit), le mot démence apparaît sous la plume de Cicéron dans son livre *De senectute* (De la sénescence) ; on le retrouve au XIV-e siècle sous le sens de folie, troubles mentaux graves et de conduite extravagante. Il garde d'ailleurs cette signification dans le langage populaire mais aussi dans le langage juridique.

I.C.1) Définition. Critères. Classification des démences

L'Organisation Mondiale de la Santé donne comme définition de la démence : « Altération progressive de la mémoire et de l'idéation suffisamment marquée pour handicaper depuis au moins six mois et d'un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : calcul, jugement, détérioration de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité », une détérioration globale des fonctions cognitives chez une personne ayant un état de conscience normal., des troubles irréversibles ayant des évolutions précliniques de durées inconnues.

Les critères du diagnostique de la démence selon le DSM-IV (27) soulignent que le déclin cognitif doit être significatif par rapport au fonctionnement antérieur du patient.

CRITERES DSM-IV DE DEMENCE

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. Une altération de la mémoire à court terme (impossibilité d'apprendre de nouvelles informations) qui peut se traduire par l'incapacité de se rappeler des informations personnelles

2. Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a) aphasie (perturbation du langage),
 - b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),
 - c) agnosie (impossibilité de reconnaître ou identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),
 - d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. La perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales figurant sur la liste ci-dessous :

- la maladie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- un traumatisme crânien
- la Maladie de Parkinson
- la Maladie de Huntington
- la Maladie de Pick

- la Maladie de Creutzfeldt-Jacob
- d'autres affections médicales générales
- une cause non spécifiée

D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale.

Les causes de démences sont nombreuses et peuvent être classifiées de différentes manières (28), en fonction de l'âge de début, de la nature dégénérative ou non de l'affection, du type de lésions, des caractéristiques sémiologiques du tableau clinique, de la curabilité ou non et du caractère héréditaire ou sporadique.

Démences Dégénératives

Démence de type Alzheimer, Démences Fronto-temporales,
Maladie à Corps de Lewy, Dégénérescence Cortico-Basale
Paralysie Supranucléaire Progressive, Maladie de Parkinson, Chorée de Huntington

Démences vasculaires, CADASIL

Démences neurochirurgicales

Tumeurs cérébrales, Hydrocéphalie à Pression Normale, Hématome Sous-Dural Chronique

Démences Toxiques

Alcool, Agents chimiques, drogues

Démences infectieuses

SIDA, Syphilis

Démences à Prions

Démences Inflammatoires

Sclérose en plaque, Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, Syndrome de Gougerot-Sjogren, Maladie de Behcet

Démences Métaboliques et nutritionnelles

Dysthyroïdies, Carences vitaminiques, Maladie de la substance blanche par trouble du métabolisme des lipides, adrénoleucodystrophie, Maladie de Whipple

Démences séquellaires

Intoxication au CO, Traumatismes crâniens, Anoxie cérébrale

Syndromes paranéoplasiques

Encéphalite limbique, encéphalomyélonévrite

Plusieurs étiologies peuvent se retrouver chez un même patient. L'association la plus fréquemment observée est : démence dégénérative type Alzheimer et démence vasculaire, encore appelée Démence mixte.

I.C.2.) Epidémiologie des démences

Selon des résultats s'appuyant sur les données de la cohorte PAQUID au suivi de 10 ans, la prévalence de la démence dans la population générale est estimée à 17,8%, la Maladie d'Alzheimer constituant la principale cause de démence (79,6% des cas de démence). En extrapolant ces résultats à la population française, il y aurait en France environ 770 000 déments de 75 ans et plus en 2002. Si l'on tient compte des personnes présentant une démence plus jeune, entre 65 et 75 ans, l'estimation globale passe à 850000 personnes souffrant de démence en France (29).

Le nombre de sujets déments risque de s'accroître de 10 millions en 2000 à 37 millions en 2050 dans les pays développés et de 8 millions à 65 millions dans les pays en voie de développement (30).

La répartition des démences dans la population générale est plus difficile à apprécier car peu d'études s'y sont intéressées, compte tenu de l'absence de critères diagnostiques clairs, consensuels jusqu'au milieu des années 90.

Selon une étude menée aux Centres Mémoire de Lille-Bailleul entre 1992 et 2001 (31), la Maladie d'Alzheimer représente 54% des diagnostics, la Maladie d'Alzheimer avec des éléments de Démence Vasculaire 11%, les Démences vasculaires 14%, la Démence à Corps de Lewy 9%, les Démences Fronto-Temporales 7%, les autres entités étant moins bien représentées : Maladie de Parkinson, Paralysie Supranucléaire Progressive- 5%.

1.C.3.) Types de démences

a.) Maladie d'Alzheimer

a.1.) Epidémiologie de la Maladie d'Alzheimer

La Maladie d'Alzheimer est l'étiologie la plus fréquente des affections à l'origine de démence. Dans les séries anatomiques, elle représente la cause de 7 à 8 démences sur 10. Selon les estimations, plus de 30 millions de la population mondiale en sont atteints (32) et la majorité des personnes malades vit dans les pays développés, mais avec une énorme émergence dans les pays à fort développement comme la Chine et l'Inde. En Europe, il est établi que la MA atteint 1.3% des sujets âgés de 65 à 69 ans, 5.8% entre 75 et 79 ans et 16.5% à partir de 85 ans (33), plus de 2 400 000 aux Etats-Unis (34). Elle toucherait environ 610 000 personnes en France et son incidence serait de 110 000 nouveaux cas par an.

a.2.) Neuropathologie de la Maladie d'Alzheimer

Décrite en 1906 par un neuropathologiste allemand, Alois Alzheimer, elle se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux constituant le syndrome démentiel, associés à des **lésions histologiques** caractéristiques : *les plaques séniles* et *les dégénérescence neurofibrillaires* (35).

Les plaques séniles (PS) : ce sont des lésions extracellulaires sphériques contenant un noyau central amorphe entouré de neurites dégénérés. En microscopie photonique, ces structures arrondies se composent d'un centre amyloïde bien mis en évidence par le rouge Congo, entouré d'une couronne de prolongements nerveux en dégénérescence. La PS est fréquemment entourée de cellules microgliales et d'astrocytes. En microscopie électronique, le centre amyloïde est constitué d'un enchevêtrement de filaments en configuration bêta plissée de 6 à 10 nm de diamètre, formant la substance amyloïde.

Sur le plan biochimique, le constituant majeur de la substance amyloïde est un peptide de 42 acides aminés appelé protéine bêta-amyloïde (ou bêta-A4). Cette glycoprotéine est synthétisée à partir d'un précurseur appelé APP (Amyloid Precursor Protein) codé par un gène localisé sur le bras long du chromosome 21.

Les PS se distribuent avec une prédilection particulière au niveau du complexe amygdalo-hippocampique et du néocortex où elles prédominent dans les couches I et II. Leur présence serait constante dans la MA mais leur spécificité est relative. Elles sont observées au cours du vieillissement physiologique, habituellement en nombre plus restreint. Chez les sujets porteurs d'une trisomie 21, elles sont présentes en grand nombre dès l'âge de 35 ans.

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) : la dégénérescence neurofibrillaire est une lésion intraneuronale constituée par l'accumulation d'un matériel fibrillaire anormal. En microscopie photonique et après imprégnation argentique, la DNF est observée dans le cytoplasme sous forme d'épais trousseaux de fibrilles anormales pouvant réaliser des aspects en flammes, déformant souvent le neurone en excentrant son noyau. En microscopie électronique, cette lésion correspond à un enchevêtrement de filaments anormaux de 10 nm d'épaisseur organisés par paires selon une conformation hélicoïdale avec un pas de 80 nm.

Sur le plan biochimique, le constituant majeur de ces paires hélicoïdales de filaments (PHF) est la protéine tau. Cette protéine est constitutive du cytosquelette, et a perdu ici sa fonction stabilisatrice du réseau microtubulaire en raison d'une phosphorylation anormale.

Au plan topographique, les DNF affectent électivement certaines régions cérébrales : cortex entorhinal, complexe amygdalo-hippocampique, néocortex associatif des aires pariétales et temporales... La spécificité des DNF reste très relative puisqu'elles peuvent être présentes au cours du vieillissement physiologique. Cependant, en l'absence de détérioration intellectuelle les lésions épargnent le cortex associatif. Le terme ultime de la DNF est la mort neuronale.

Ces notions permettent de comprendre les orientations thérapeutiques. Les médicaments actuellement disponibles visent à rétablir la neurotransmission (inhibiteurs de cholinestérase pour la transmission cholinergique, mémantine pour la transmission glutamatergique), mais la recherche est aujourd'hui orientée vers la découverte des substances qui empêcheraient le développement des lésions (inhibiteurs des dépôts de B amyloïde).

La progression de ces lésions dans le cerveau des patients suit un ordre chronologique (reproductible d'un patient à l'autre pour les DNF) : au début, les DNF ne sont présentes que dans l'hippocampe, puis, les DNF sont dans le cortex entorhinal et l'hippocampe et les plaques séniles dans l'ensemble du neocortex, enfin : les DNF gagnent l'isocortex (36).

a. 3.) Clinique de la Maladie d'Alzheimer

Les **manifestations cliniques** de la Maladie d'Alzheimer suivent la progression lésionnelle cérébrale. Classiquement la maladie évolue en trois phases :

1. Première phase : forme légère

Les troubles mnésiques sont constants, l'atteinte des autres fonctions corticales ne se révèle que par un examen neuropsychologique approfondi.

Un réel syndrome dépressif peut s'y associer. L'anxiété est également très précoce, voire plus précoce que les troubles cognitifs. Un syndrome de Capgras peut se voir : il s'agit de la non identification d'une personne familière alors que sa reconnaissance formelle est conservée. Le patient affirme que l'original a été remplacé par un double et que le proche n'est pas le proche réel mais un sosie ou un imposteur. Les troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie peuvent s'observer.

L'autonomie des sujets est peu touchée. Le maintien à domicile d'un patient, même vivant seul, est possible, 4 à 5 ans.

2. Deuxième phase : forme modérée

Le trouble mnésique devient invalidant avec un retentissement sur l'orientation temporo-spatiale. Il s'y associe des troubles du langage, des praxies et des gnosies, réalisant le classique syndrome aphaso-apraxo-agnosique.

Des troubles émotionnels sont fréquemment retrouvés. Il s'agit d'émoussement affectif ou d'incontinence émotionnelle à type de fluctuations brutales du ressenti émotionnel avec apparition fugace de vécu dépressif ou euphorique, d'irritabilité, d'explosions coléreuses, de phases d'excitation et de désintérêt. Des phases d'agressivité peuvent se voir d'autant plus fréquemment que la maladie évolue. Elles entraînent souvent une agitation. Des troubles sphinctériens à type d'incontinence urinaire peuvent apparaître.

L'autonomie du sujet est entamée. Le maintien à domicile est possible avec des aides, 4 à 5 ans.

3. Troisième phase : forme sévère

La mémoire est massivement altérée, les possibilités de langage très réduites, l'apraxie induit une dépendance importante.

Les troubles du comportement prennent le devant de la scène. Les modalités cliniques sont extrêmement variables : comportements stéréotypés ayant perdu leur intentionnalité, productions verbales itératives sans adéquation avec l'environnement, comportements répétés sans but (ranger et déranger, plier et déplier,...), piétinements incessants, déambulations voire fugues.

Les troubles sphinctériens urinaires sont quasi constants. L'incontinence fécale peut apparaître. Des troubles de la marche sont également possibles avec des chutes. Une inversion du rythme veille-sommeil rend le maintien à domicile difficile. Les troubles du comportement alimentaire sont fréquents et l'amaigrissement souvent important.

L'institutionnalisation est la règle, bien que certaines familles préfèrent garder le patient à domicile. L'autonomie devient nulle et le patient doit être assisté dans tous les actes de la vie quotidienne (se laver, se raser, manger, aller aux toilettes...).

La mort survient chez un patient grabataire du fait d'une complication de décubitus (embolie pulmonaire) ou de la maladie (crise d'épilepsie avec état de mal, pneumopathie de déglutition...), ou du fait d'une maladie intercurrente (accident vasculaire cérébral).

Tout au long de l'évolution, des éléments psychotiques peuvent s'observer. Leur survenue aurait une valeur pronostique péjorative. Trois types de troubles peuvent se voir : les idées délirantes dont la thématique s'organise autour du vol, de préjudice et de jalousie ; les hallucinations plus fréquemment visuelles rarement menaçantes ; les troubles de l'identification transitoire allant d'une erreur d'identification transitoire à la non reconnaissance des proches.

a. 4.) Critères diagnostiques de la Maladie d'Alzheimer

Le **diagnostic** de la Maladie d'Alzheimer est un diagnostic probabiliste du vivant du patient, car la définition de la maladie est basée sur des critères histologiques.

Les **critères cliniques DSM IV** reprennent en grande partie ceux des démences, toutes catégories confondues, selon DSM IV.

Les **critères NINCDS-ADRDA** précisent la probabilité de la justesse du diagnostic :

1. Les critères pour le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable » sont :

- une démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par le Mini Mental State, l'échelle de démence de Blessed ou d'autres échelles similaires et confirmée ultérieurement par des tests neuropsychologiques appropriés ;

- des altérations portant sur au moins deux fonctions cognitives ;
- une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives ;
- l'absence de troubles de la conscience ;
- le début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans, et une absence d'affections systémiques ou cérébrales qui pourraient, directement ou indirectement, rendre compte d'altérations progressives de la mémoire ou de la cognition.

2. Le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable » est basé sur :

- une détérioration progressive des fonctions cognitives spécifiques comme le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), la perception (agnosie) ;
- une altération des activités quotidiennes et des perturbations des schémas comportementaux ;
- des antécédents familiaux de troubles similaires, surtout si une confirmation histologique a été apportée ;
- les résultats des examens paracliniques : LCR normal, EEG normal présentant des altérations non spécifiques (augmentation des activités à type d'ondes lentes), mise en évidence d'une atrophie cérébrale au scanner, avec documentation de l'évolutivité par plusieurs examens consécutifs.

3. D'autres manifestations cliniques sont compatibles avec le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable », après exclusion des autres causes de démence :

- présence de plateaux dans la progression de la maladie ;
- symptômes associés de dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, exacerbation brutale de manifestations verbales, émotionnelles ou physiques, troubles sexuels, amaigrissement ;
- autres anomalies neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...) ;
- crises épileptiques possibles à un stade avancé ;
- scanner cérébral normal pour l'âge.

4. Eléments qui plaident contre le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable » :

- début soudain ;
- signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel), troubles de la coordination survenant précocement en cours d'évolution ;
- crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie ;

5. Le diagnostic de « maladie d'Alzheimer possible » peut être porté :

- sur la base d'un syndrome démentiel, en l'absence d'autres étiologies reconnues de démence (affections neurologiques, psychiatriques ou maladie générale) et en présence de formes atypiques dans leur forme de début, leur présentation clinique ou leur évolution ;
- en présence d'une affection générale ou neurologique, qui pourrait causer la démence mais qui n'est pas considérée comme responsable de la démence ;
- dans le cadre de la recherche clinique, ce diagnostic doit être retenu lorsqu'un déficit cognitif est isolé et s'aggrave progressivement en l'absence d'autres causes identifiables ;

6. Les critères pour le diagnostic de « maladie d'Alzheimer certaine » sont :

- les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable ;
- la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenue par biopsie ou autopsie)

(Critères de Maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA, d'après McKhann G. et al. 1984)

Les limites des critères diagnostiques cliniques sont représentées par :

- l'exclusion des formes dont le début est atypique (troubles visuo-perceptifs, amnésie longtemps isolée)

- spécificité insuffisante des critères DSM IV, légèrement améliorée par la combinaison avec les critères de la NINCDS-ADRDA
- n'aident pas au diagnostic très précoce.

Le progrès de l'imagerie et une meilleure qualité des évaluations neuropsychologiques permettraient la réalisation d'un diagnostic précoce, par conséquent, aideraient au maintien de l'autonomie le plus longtemps possible, à prendre des décisions utiles pour gérer l'avenir et à débiter des traitements symptomatiques, dans le cadre d'une prise en charge globale et cohérente.

b.) Démence Vasculaire

b.1) Epidémiologie de la Démence Vasculaire

Les démences vasculaires pures sont moins fréquentes, ne représentant que 8 à 20% des causes des démences (33), ce qui les met tout de même au deuxième rang des étiologies après la Maladie d'Alzheimer (ou au troisième rang, selon les auteurs, le deuxième étant alors occupé par la Démence à Corps de Lewy).

b.2) Neuropathologie. Classification des Démences Vasculaires

Le concept de Démence Vasculaire a été longtemps restreint aux démences par infarctus multiples. Plusieurs études (épidémiologiques et neuropathologiques) suggèrent qu'un grand nombre de démences ne sont pas seulement d'origine vasculaires ou, à l'opposé, dégénératives, mais associent à la fois des lésions des deux types (37, 38).

Les Démences Vasculaires caractérisent un état démentiel lié à des lésions vasculaires cérébrales. La grande hétérogénéité de ce type de pathologies provient de la variété des lésions vasculaires à l'origine de l'altération cognitive et de la diversité des présentations cliniques. Leur survenue est déterminée par des mécanismes ischémiques, hémorragiques ou anoxiques.

Les causes possibles sont dominées par les atteintes des gros vaisseaux ou celles des petits vaisseaux aboutissant aux lésions de la substance blanche (39) :

- *DV dues à des lésions de volume important*
 - le plus souvent des infarctus (démences par infarctus multiples de Hachinski) ; les facteurs favorisants sont la bilatéralité des lésions ou lésion gauche, l'atteinte thalamique, frontale, cingulaire, de l'artère cérébrale postérieure ;
 - certaines hémorragies et l'angiopathie amyloïde (par le biais des lésions de la paroi des vaisseaux favorisant les hémorragies)

- *DV dues à des lésions de petit volume*
 - lacunes : artériolosclérose liée à l'hypertension artérielle, diabète ; souvent associée à une leucoencéphalopathie artériocléreuse
 - atrophie granulaire du cortex : diminution irrégulière du ruban cortical, prolifération gliale par infarctus corticaux anciens ; souvent liée au bas débit circulatoire systémique d'une insuffisance cardiaque ou à une sténose /occlusion carotidienne bilatérale

- *Leucoencéphalopathie-* comprenant des lésions à limites floues de la substance blanche du centre ovale et des circonvolutions par destruction myélinique incomplète, gliose et lésions artériolaires
 - leucoencéphalopathie artérioloscléreuse hypertensive (encéphalopathie sous-corticale de Binswanger (rare, dans un contexte d'hypertension sévère)
 - angiopathie amyloïde cérébrale
 - CADASIL : vasculopathie rare, génétique, la dégénérescence des cellules lisses vasculaires atteint préférentiellement les petites artères cérébrales produisant des infarctus cérébraux sous-corticaux
 - Leucoaraïose : anomalie de la substance blanche cérébrale relevée par le scanner X (hypodensité) et l'IRM (hypersignal T2) chez de nombreux patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaire.

b.3) Clinique des Démences Vasculaires

La **sémiologie clinique** des DV est classiquement caractérisée par une progression en marche d'escalier, une évolution fluctuante et la présence de signes et symptômes focaux, mais un déclin progressif, sans à coup est possible, notamment dans les formes lacunaires et les anomalies de la substance blanche.

Certains symptômes affectifs et comportementaux sont évocateurs : troubles de l'humeur, (hyperémotivité ou baisse de l'affect) et symptômes dépressifs.

Apathie, irritabilité, hallucinations (non récurrentes, ayant tendance à disparaître spontanément), idées délirantes sont fréquemment décrits. Les troubles du comportement sont fréquents, quelle que soit la sévérité de la démence.

Progressivement s'installe un tableau associant des signes frontaux, des troubles de l'équilibre, une incontinence urinaire et une paralysie pseudobulbaire. L'état lacunaire décrit par Pierre Marie après Binswanger est aisément reconnaissable : démarche à petits pas, astasie-abasie, aspect pseudo-parkinsonien, chutes fréquentes, dysarthrie et troubles pseudobulbaires. Les signes focaux peuvent être régressés quand le diagnostic est porté.

b.4.) Critères diagnostiques des Démences Vasculaires

L'hétérogénéité importante de ce type de démences rend difficile leur diagnostique. Plusieurs définitions ont été proposées en prenant en compte des critères cliniques et/ou d'imagerie cérébrale. Elles restent cependant imparfaites, avec des sensibilités et des spécificités variables et insuffisantes :

1) Le **score d'ischémie de Haschinski** (40) a été longtemps le plus utilisé pour établir le diagnostic de DV :

| Items | Points si présents |
|---|---------------------------|
| 1. Début brutal | 2 |
| 2. Aggravation par à-coups | 1 |
| 3. Evolution fluctuante | 2 |
| 4. Confusion nocturne | 1 |
| 5. Relative préservation de la personnalité | 1 |
| 6. Dépression | 1 |
| 7. Plaintes somatiques | 1 |
| 8. Labilité émotionnelle | 1 |
| 9. Antécédents d'HTA | 1 |
| 10. Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux | 2 |
| 11. Signes d'athérosclérose systémique* | 1 |
| 12. Signes neurologiques focaux* | 2 |
| 13. Symptômes neurologiques focaux* | 2 |
| <p>Score maximum de 18</p> <p>Score > 7 : en faveur d'une démence vasculaire</p> <p>Score < 4 : en faveur d'une démence dégénérative primaire</p> <p>Score de 5 ou 6 : zone d'incertitude, en faveur d'une démence mixte</p> <p>* = items discriminants après vérification neuropathologique</p> <p>(Wetterling et coll. 1996)</p> | |

Figure n° 2. Score de risque vasculaire de Haschinski

2) Les **critères de démence vasculaire du DSM-IV** introduisent la notion de causalité

- **Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :**
 - Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
 - Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - aphasie (perturbation du langage),
 - apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),
 - agnosie (impossibilité de reconnaître ou identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),
 - perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

- **Les déficits cognitifs des critères antérieurs sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.**

- **Mise en évidence de signes et symptômes neurologiques focaux (par ex. : exagération des réflexes ostéo-tendineux, signe de Babinski, paralysie pseudobulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité), ou bien mise en évidence par les examens paracliniques d'une pathologie cérébro-vasculaire (par ex. : infarctus multiples concernant le cortex et la substance blanche sous-corticale), jugée liée étiologiquement avec la démence.**

- **Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium).**

(American Psychiatric Association – DSM IV. Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, Version Internationale, 1995).

3) La définition selon les **critères du NINDS-AIREN** introduit la notion de relation temporelle :

1. Présence d'une démence définie par une altération de la mémoire et d'au moins deux autres domaines cognitifs, suffisante pour interfère avec les activités de la vie quotidienne.

2. Le diagnostic de démence vasculaire probable requiert la présence de tous les éléments suivants :

- une maladie cérébro-vasculaire, avec des signes neurologiques focaux à l'examen et des signes pertinents d'accident vasculaire au scanner ou à l'IRM,
- une relation entre la démence et la maladie cérébro-vasculaire se manifestant par :
 - le début de la démence dans les 3 mois suivant l'accident cérébro-vasculaire,
 - la détérioration brutale des fonctions cognitives,
 - une évolution fluctuante, en marche d'escaliers.

3. Les éléments compatibles avec les diagnostics de démence vasculaire probable sont :

- des troubles précoces de la marche,
- une histoire d'instabilité ou de chutes fréquentes inexplicables,
- une incontinence urinaire précoce, une paralysie pseudobulbaire,
- des modifications de la personnalité et de l'humeur.

4. Le diagnostic de démence vasculaire possible peut être évoqué en présence d'une démence et des signes neurologiques focaux lorsque :

- aucun examen neuroradiologique n'est disponible,
- en l'absence de relation temporelle *claire* entre l'accident vasculaire cérébral et la démence,
- lorsqu'il y a un début *insidieux* avec une évolution fluctuante des troubles cognitifs et la preuve d'une maladie cérébro-vasculaire.

5. Les éléments devant faire douter du diagnostic de démence vasculaire sont :

- des troubles précoces de la mémoire d'aggravation progressive de la mémoire associées à d'autres troubles des fonctions cognitives,
- en l'absence de signe neurologique focal,
- en l'absence de lésion vasculaire cérébrale au scanner ou à l'IRM.

Les critères diagnostiques sont établis sur des modèles proposés dans la Maladie d'Alzheimer, ainsi ils insistent trop sur les troubles de mémoire, parfois peu sévères dans les Démences Vasculaires.

La relation de causalité est, elle aussi, difficile à établir en absence d'histoire clinique d'AVC dans le cas des infarctus cérébraux silencieux (« les AVC silencieux entraînent la démence », Canadian Stroke Network, Ottawa, mai 2005).

Le recours à la neuropsychologie et à l'imagerie cérébrale apporte des éléments clés au diagnostic.

1.C.4.) Facteurs de risque des démences

Les facteurs de risque de démences et tout particulièrement de la Maladie d'Alzheimer font l'objet d'attention de nombreuses études récentes dans l'espoir d'arriver à contrôler certains d'entre eux et pouvoir, ainsi, proposer une « prévention primaire » de la maladie.

1. Les facteurs génétiques

Il existe 3 formes de Maladie d'Alzheimer : une forme familiale dominante autosomique, une forme avec agrégation familiale non mendélienne et une forme sporadique.

Caractérisées par un début précoce, *les formes familiales* dominantes autosomiques atteignent seulement 6% des patients (41). La causalité génétique est hétérogène car 4 gènes ont pu être identifiés : l'un est situé sur le chromosome 21 et code pour une protéine qui, lorsqu'elle est clivée, génère le peptide A- bêta qui forme le cœur de la plaque sénile ; le deuxième est situé sur le chromosome 14 et code pour la préséniline 1 ; le troisième gène est sur le chromosome 1 et code pour la préséniline 2. Une mutation sur un gène du chromosome 12 a été identifiée, codant pour le gène de l'alpha2 macroglobuline.

Les formes sporadiques et les formes familiales non mendéliennes sont beaucoup plus fréquentes, pour ces deux formes, l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque de développer la Maladie d'Alzheimer.

Les Démences Vasculaires à composante génétique sont :

- CADASIL (Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathie with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) à transmission autosomique dominante liée au chromosome 19.
- L'angiopathie amyloïde cérébrale peut avoir une cause héréditaire : l'angiopathie de type hollandais, de type flamand, l'angiopathie hémorragique de type italien, l'angiopathie de type Iowa, l'angiopathie cérébrale héréditaire à cystatine C (forme islandaise)
- Les résultats de différentes études sont controversés quant à l'implication de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E dans la survenue d'une DV (42, 43).

2. L'âge

La Maladie d'Alzheimer est une maladie liée à l'âge. Après 70 ans, la fréquence double tous les 5 ans, elle atteint ainsi 20 à 25% des sujets de 85 ans (5).

Dans le cas de la Démence Vasculaire aussi, la prévalence augmente avec l'âge : 3% à 75 ans, 5 - 10% à 85 ans.

L'augmentation de la prévalence des démences entre 1991 et 2000 et attendue pour 2050 peut être expliquée par l'élévation de l'espérance de vie et le « papy-boom », ainsi que par la réalisation des diagnostics plus précoces et par l'allongement de la survie des patients.

3. Le niveau d'éducation

Les études des cohortes longitudinales ont établi comme une certitude la relation étroite entre le niveau d'éducation et le risque de démence (44, 45, 46) : par exemple, dans une étude américaine, les participants qui avait plus de 15 ans d'études, avaient un moindre risque (risque relatif 0.48, 95% CI 0.27-0.84) de développer la maladie que ceux qui avaient 12 ans d'études. En revanche, une fois le diagnostic posé, ce sont les personnes les plus éduquées qui détériorent le plus rapidement leur niveau cognitif.

Plus que le nombre d'années d'études, le niveau atteint serait déterminant. L'étude Paquid a montré que les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'études primaires (CEP) ont un risque accru de démence (risque relatif = 1.83) et de Maladie d'Alzheimer (risque relatif = 1.81). Cet effet n'est pas observé chez les femmes âgées de plus de 80 ans, moins scolarisées. Les sujets ayant atteint le certificat d'études pourraient avoir une « réserve cérébrale » leur permettant de mieux résister à la maladie et de différer son expression clinique, de 4 à 5 ans selon les estimations (47).

4. Le sexe

Les femmes ont un risque accru de Maladie d'Alzheimer par rapport aux hommes (47). Dans l'étude Paquid (5), l'incidence de la Maladie d'Alzheimer est plus élevée chez l'homme que chez les femmes avant 80 ans et l'inverse après, la prévalence de formes sévère est plus importante chez les femmes. L'écart de prévalence de la démence entre les deux sexes après 80 ans trouverait une explication dans la différence d'espérance de vie entre les hommes et les femmes. Les différences du profil hormonal, socioculturel ou génétique seraient aussi à prendre en compte.

Il existe une nette prédominance masculine de la Démence Vasculaire, d'autant plus importante que l'âge est avancée (33).

5. Les facteurs de risque cardiovasculaires

Si la relation de causalité entre ces facteurs et les DV semble évidente, de nombreuses études scientifiques ont été nécessaires pour leur accorder la place méritée dans l'éthiopathogénie de la MA.

Les mécanismes neuropathologiques qui relient les DV et même les démences dégénératives aux facteurs de risque cardio-vasculaire passent par des lésions ischémiques secondaires à l'artériosclérose et les troubles de la microcirculation avec production excessive de radicaux libres entraînant une apoptose mais aussi par les produits de glycation avancée (AGE) dans le diabète ou par l'action directe du cholestérol sur la genèse des plaques amyloïdes dans les dyslipidémies (48).

Les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipémie, tabagisme, âge), mais aussi sexe masculin (49), l'hyperhomocysteinémie, l'hyperfibrinogénémie et d'autres conditions qui peuvent induire une hypoperfusion cérébrale (l'apnée du sommeil, l'insuffisance cardiaque congestive, l'arythmie cardiaque et l'hypotension orthostatique) (50) constituent les principaux facteurs de risque de Démence Vasculaire par le biais soit des lésions cérébrales focales (AVC ou lacunes), soit des lésions diffuses de la substance blanche.

L'antécédent d'AVC devient ainsi le principal facteur de risque des DV. Selon Kokmen, l'incidence de démence après un AVC est de 7% au cours de la première année, puis augmente jusqu'à 48% vingt-cinq ans après (51). Après un AVC, le risque de survenue de démence est 9 fois supérieur la première année et multiplié par deux l'année suivante.

Dans cette cohorte l'incidence de MA passe de 1.6% la première année à près de 24% à la vingt-cinquième année. Comparé à la population générale, le risque de MA est multiplié par 2, montrant que la démence survenue après un AVC n'est pas toujours d'origine vasculaire (51, 52).

La fréquence de la Maladie d'Alzheimer chez les malades victimes d'AVC peut s'expliquer d'abord par le fait que certains facteurs de risque (age, génotype E4 de l'apolipoprotéine E) sont communs, selon certaines études, aux deux affections (53).

Une autre possibilité est le rôle aggravant que semble jouer l'AVC dans un certain nombre des cas de MA. Le déficit cognitif imputable à l'AVC, en lui-même insuffisant pour déterminer une démence, pourrait aggraver, voir révéler, une MA jusqu'alors peu ou pas symptomatique. Le terme de démence mixte est souvent utilisé pour décrire de tels cas (38, 54).

La pression artérielle - Les relations entre l'efficacité cognitive et les valeurs de la pression artérielle ont fait l'objet de nombreux travaux. Les études longitudinales sont les plus informatives puisqu'elles étudient le retentissement de l'hypertension chronique sur les fonctions cognitives. Leurs résultats sont concordants et la plupart d'entre elles indiquent un lien entre l'hypertension et l'altération cognitive.

En particulier, l'hypertension à l'âge moyen de la vie est un paramètre fortement prédictif d'une détérioration cognitive ultérieure. Ainsi, plus la pression artérielle initiale est élevée, moins bon est le fonctionnement cognitif ultérieur. Dans l'étude de Framingham, les fonctions cognitives sont corrélées de façon négative aux valeurs initiales de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) (55). Des données similaires ont été notées dans la cohorte d'Uppsala (56) : les fonctions cognitives évaluées à l'âge de 70 ans sont moins bonnes chez les patients dont les pressions artérielles sont élevées à l'âge de 50 ans. L'étude française EVA a montré un risque de déclin cognitif augmenté à 2.8 (intervalle de confiance IC 95%= 1.6- 5.0) chez les patients hypertendus (57).

L'hypertension artérielle (HTA) expose non seulement au risque de déclin cognitif, mais aussi au risque de démences toutes causes confondues. L'HTA est, d'ailleurs, l'un des facteurs de risque le mieux étudié dans la Maladie d'Alzheimer.

Les premières études longitudinales n'observent pas d'association entre l'existence d'une HTA et le risque de survenue d'une Maladie d'Alzheimer incidente. Elles proposent des durées de suivi relativement courtes, comme le Washington Heights Inwood Columbia Aging Project (2-7 ans) (58) ou l'étude Canadian Study of Health and Aging (5 ans) (59).

Les études offrant des durées de suivi plus longues trouvent pour certaines d'entre elles une association entre l'existence d'une HTA non contrôlée au cours de l'âge moyen de vie et le risque de Maladie d'Alzheimer incidente : ces associations ont pu être observées en présence d'un antécédent non spécifique d'HTA (60), pour la pression artérielle systolique (North Karelia Finmonica) (61), la pression artérielle diastolique (Honolulu Asia Aging Study) (62) et la pression artérielle pulsée (PP) (63, 64, 65).

Les scientifiques français du Réseau Alzheimer concluent, suite à une étude transversale (66) à une association entre un passé hypertensif et un déclin cognitif plus marqué chez les patients MA. Par contre, ils ne retrouvent aucune relation entre la pression artérielle et les fonctions cognitives une fois la maladie installée, mais une corrélation inverse avec entre le niveau tensionnel et les conséquences sur les activités quotidiennes.

L'interprétation de ces résultats doit rester prudente, un biais de survie différentiel est possible entre les sujets exposés à l'HTA et/ou développant une Maladie d'Alzheimer (MA) par rapport aux sujets normotendus et/ou ne développant pas de syndrome démentiel. Ce biais tend à diminuer l'association entre la variable dépendante (la MA) et la variable indépendante (HTA) étudiées. Par ailleurs la variable indépendante étudiée évolue avec l'avancée en âge : la PAS tend à augmenter et la PAD tend à diminuer la rigidité artérielle, par conséquent, la PP tend à se majorer (67, 68).

Enfin, des modifications de la pression artérielle sont observées chez des sujets non déments qui vont avoir ultérieurement une MA, comparativement à ceux qui n'en développeront pas. Ces modifications surviennent quelques années avant l'émergence clinique du syndrome démentiel et se caractérisent par une baisse relative (ou une moindre augmentation) de la PAS avec l'avancée en âge et par une augmentation relative (ou une moindre diminution) de la PAD (68, 69, 70). Ces constatations épidémiologiques ne sont pas observées dans certaines études (East Boston Study) (71) et restent mal comprises. Les valeurs basses de la pression artérielle semblent représenter un facteur accélérateur du déclin cognitif (68).

L'évaluation de l'effet des traitements de l'HTA sur la MA est menée essentiellement à partir des sous-études des grands essais thérapeutiques et d'études longitudinales d'observation.

A partir de la cohorte SYST-EUR, Forette *et al* ont observé une diminution de 50%, intervalle de confiance (IC) 95% du taux de l'ensemble des démences incidentes (Maladie d'Alzheimer et Démences Vasculaires) chez les patients hypertendus randomisés sous nitrendipine comparativement aux hypertendus sous placebo (72, 73).

Toujours concernant le traitement par les inhibiteurs de canaux calciques, des chercheurs japonais remarquent l'amélioration du score aux tests cognitifs, mais aussi l'irrigation cérébrale après un traitement par nilvadipine chez une patiente ayant une MA débutante (74).

A partir de la base de données de la Rotterdam Study, in't Veld *et al* n'observent aucune association entre l'utilisation d'antihypertenseurs à l'inclusion et le risque de survenue ultérieure d'une MA dans une cohorte de 7 046 sujets non déments suivis 2.2 ans (75). En revanche, une diminution du risque de DV est objectivée chez les sujets qui bénéficient d'antihypertenseurs à l'inclusion.

Cette même tendance est retrouvée dans l'étude PROGRESS (76) ou une diminution du risque de survenue de démence avec un traitement actif (périndopril et indapamide dans la majorité des cas) par rapport au placebo est observée uniquement chez les patients ayant une démence incidente associée à un accident vasculaire cérébral récurrent.

L'étude MOSES (77) montre les effets cérébroprotecteurs, importants dans la prévention secondaire de la DV après un accident vasculaire cérébral, de l'eprosartane comparé à celui de la nitrendipine, sans pouvoir objectiver une différence du niveau cognitif entre les deux groupes.

L'analyse préliminaire des résultats de l'étude OSCAR (la première étude internationale qui se focalise sur le Mini Mental State dans une large cohorte internationale de patients hypertensifs), semble indiquer une association entre la réduction de la pression artérielle et une amélioration de la fonction cognitive sous traitement par eprosartan (78).

L'étude SCOPE, un essai randomisé évaluant le bénéfice du candésartan chez des sujets âgés ayant une HTA modérée, n'objective pas de diminution du risque de survenue de MA par rapport au traitement actif (79). L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la modification de protocole en cours d'étude et des faibles différences tensionnelles observées entre les groupes sous traitement actif et sous placebo (68).

Dans une méta-analyse récente évaluant le bénéfice cognitif (troubles cognitifs et syndrome démentiel confondus) des antihypertenseurs à partir des études PROGRESS, SYST-EUR, SCOPE et SHEP, Feigin *et al* observent un bénéfice non significatif, avec un risque relatif (RR) de 0.80 (IC 95% : [0.63-1.02]) avec cependant une importante hétérogénéité entre les études (80).

Certains auteurs ont évoqué une possible action spécifique de la classe d'hypertenseurs, qui pourrait être indépendante de la baisse de l'hypertension artérielle (81), hypothèse qui n'a pas pu être confirmée par le Baltimore Longitudinal Study of Aging (82).

Le diabète -Le diabète de type 2 est reconnu comme cause de troubles cognitifs légers (83), mais en ce qui concerne son rôle dans l'éthiopathogénie des démences, le monde scientifique reste partagé.

Une association entre l'existence d'un diabète et un risque accru de survenue de la MA a pu être mise en évidence à travers de nombreuses études longitudinales (des études quoique hétérogènes quant à la définition du diabète, critères de jugement, durée de suivi, traitements antidiabétiques) : Rotterdam Study (84), Israeli Ischemic Heart Disease Study (85), Kungsholmen Project (86), et Religious Order Study (87).

D'autres études, à l'inverse, n'objectivent pas d'association : Canadian Study of Health and Aging (88) et Honolulu Asia Aging Study (89).

Dans l'étude menée par Xu *et al.* (86), une majoration du risque de MA incidente est constatée en présence de cofacteurs de risque vasculaires additionnels (HTA) ou en présence de marqueur génétique de susceptibilité de développer une MA (ApoE e4). L'ApoE pourrait exercer une action modulatrice en fonction du type d'allèle présent. La susceptibilité aux facteurs de risque vasculaires serait ainsi augmentée en présence de l'allèle e4, comparativement aux allèles e2 et e3.

Une association entre l'existence d'une hyperinsulinémie et le risque de MA incidente a été observée dans l'étude Washington Height-Inwood Columbia Aging Project (90).

Kloppenber *et al.* notent que l'HTA semble le facteur de risque cardio-vasculaire le plus important en « midlife », plus tard dans la vie, ce rôle serait dévolu au diabète (91).

Dyslipémies – Elles constituent l'un des facteurs de risque avéré de la DV par l'implication dans l'éthiopathogénie des AVC, mais peu d'études se sont penchées sur l'association entre l'existence d'une dyslipémie et la survenue de la MA. Les résultats obtenus sont contradictoires, rendant difficile une conclusion définitive.

Le système nerveux central de l'homme (SNC), qui ne représente que 2% de sa masse corporelle totale, est très riche en cholestérol. Environ 25% du cholestérol non estérifié se situe au niveau du SNC et est nécessaire à son fonctionnement optimal.

Dans la MA, on a observé une réduction du taux de cholestérol cérébral dans les régions hippocampiques et corticales, à l'exception du cortex cérébelleux, et une réduction des phospholipides et de l'épaisseur de la membrane plasmique au niveau des régions frontales et temporales (92, 93). Ces altérations ont suggéré qu'une élévation du cholestérol total plasmatique pourrait être associé au risque de MA.

Certaines études (61, 94, 95) observent une association entre l'augmentation de la cholestérolémie totale et le risque de développer une MA, alors qu'une enquête prospective et rétrospective à partir de la Framingham Study n'objective pas d'association (96).

Le traitement hypolipémiant et tout particulièrement les statines pourraient avoir un effet protecteur (97).

Tabagisme - L'effet protecteur du tabagisme contre la MA, initialement décrit dans des études transversales, était plausible d'après des données physiologiques. La possibilité d'un usage thérapeutique de la nicotine dans la MA a même été argumenté (98). Chez des sujets atteints de MA, des essais thérapeutiques (injection intraveineuse, sous-cutanée ou patch dermique de nicotine) ont montré des résultats divergents concernant les performances cognitives (99). La principale limite des études qui ont décrit un effet protecteur du tabagisme sur la MA est la non prise en compte de possibles facteurs de confusion (100).

Dans des publications plus récentes, prospectives et prenant en compte ces facteurs, le tabagisme est associé, en réalité, à un risque accru de MA (Rotterdam Study, Euroderm, Honolulu-Asia Aging Study).

Sachant que le tabagisme est responsable de près de deux fois plus de décès en France que l'abus d'alcool, il est important de rectifier le message probablement erroné d'un effet protecteur contre la MA, basé sur des études transversales anciennes.

6. Comportements alimentaires

Une augmentation importante du risque de survenue de MA chez les sujets ayant une consommation alimentaire importante en acides gras saturés ou un apport calorique élevé a pu être observé (101, 102).

Inversement, une consommation préférentielle en acides gras polyinsaturés (notamment une consommation régulière de poisson riche en acide gras oméga3) a pu être associée à une diminution de risque de MA incidente (103).

A partir des données fournies par l'étude Framingham, Elias *et al.* concluent à un effet négatif de l'obésité sur les fonctions cognitives chez les hommes, indépendant et cumulatif avec l'hypertension (104). Une autre étude longitudinale (105) met en évidence une association entre l'augmentation de l'indice de masse corporelle par tranches d'âge et le risque de MA.

Pour la consommation de boissons alcoolisées, Orgogozo *et al.* ont montré en 1997, à partir de la cohorte Paquid, incluant un suivi de 3 777 sujets de plus de 65 ans pendant 3 ans, qu'une consommation dite modérée (estimée entre 2 et 4 verres par jour) s'accompagne d'une diminution de plus 70% du risque de MA (106). Les particularismes régionaux de cette cohorte du Sud-Ouest de la France expliquent que 95% des buveurs consomment du vin.

D'autres études ont ultérieurement confirmé cette association, certaines quelque soit le type de boissons alcoolisées consommées (Cardiovascular Health Study [107]), d'autres uniquement pour le vin (Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project Cohort [108]; Copenhagen City Heart Study [109]).

Ruitenbergh *et al.*, à partir de la Rotterdam Study, n'objectivent un effet protecteur de la consommation de boissons alcoolisées que pour l'ensemble des démences incidentes, mais pas pour la MA en particulier (110).

Une étude menée à partir de la cohorte FINMONICA conclut que les participants abstinents et ceux qui avaient une consommation fréquente d'alcool avaient deux fois plus de risque de développer des troubles cognitifs légers que ceux qui avaient une consommation irrégulière. Les porteurs de l'apolipoprotéine E4 avaient un risque élevé de démence en présence d'une consommation alcoolique élevée (111).

La définition d'une consommation dite « modérée » de boissons alcoolisées est encore débattue. Enfin, d'un point de vue de santé publique, une grande prudence reste de mise, compte tenu de la fréquence et la gravité des effets néfastes liés à la consommation excessive d'alcool (68).

7. Vitamine B12, folates et homocystéine

A partir du Kungsholmen Project, Wang *et al.* objectivent un risque relatif de 2.1 de MA incidente en présence de taux plasmatiques bas de vitamine B12 et de folates chez 370 personnes de plus de 75 ans (112).

L'hyperhomocystéinémie a pu être associée au risque de survenue de MA incidente, comme le montrent Seshadri *et al.*: une augmentation d'une déviation standard de l'homocystéinémie s'accompagne d'un RR de MA incidente de 1.8 (IC 95% [1.3-2.5]) dans une cohorte de 1092 sujets suivis pendant 8 ans (113).

Aucun essai thérapeutique n'a évalué le bénéfice de la correction de la carence de ces vitamines en terme de modification du risque de la MA incidente.

8. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Certaines études ont suggéré un bénéfice de la prise des AINS sur le risque de MA incidente (la Rotterdam Study [114]). Deux méta-analyses observent une association significative entre la consommation d'AINS et le risque de MA dans les études transversales de type cas-témoin, mais pas dans les études longitudinales (115, 116). Selon les auteurs, ces différences de résultats pourraient être en rapport avec 3 biais potentiels : le biais de remémoration (déclaration non exhaustive de la prise de AINS), le biais de publication et le biais de prescription.

9. Traitement Hormonal Substitutif (THS)

Les résultats des études qui se sont intéressées à l'impact du THS sur la MA sont discordants : Baltimore Longitudinal Study of Aging remarque un bénéfice du TSH (117), tandis que l'étude WHIMS observe une tendance inverse, à savoir une majoration du risque de survenue de MA incidentes chez les femmes sous THS par rapport à celles sous placebo (118).

Le bénéfice cognitif du THS est ainsi remis en question, sachant que les molécules utilisées dans ces études nord-américaines sont différentes de celles proposées en Europe.

10. Statut matrimonial et environnement social

Les sujets célibataires ou vivant seuls auraient un risque double de développer une démence par rapport à ceux qui vivent en couple (119, 120). Un faible réseau social augmentait également le risque de démence de 60%(121, 122).

11. Mesures dites « comportementales »

Elles concernent différentes activités, parfois intriquées entre elles, comme la pratique d'activité physique, les activités cognitives et les activités de loisirs. La pratique d'activités telles que le jardinage, les voyages, le bricolage ou le tricot serait associée à un risque moindre de démence et de MA (122). La pratique de ces activités pourrait constituer un entraînement permettant au sujet de maintenir ses capacités cognitives et retardant ainsi l'apparition de la démence. Cependant, l'absence d'activités de loisirs pourrait aussi être un signe précoce d'une maladie pas encore diagnostiquée, un effet plutôt qu'un facteur causal.

12. Dépression

« Un état dépressif » est un syndrome habituellement constitué par deux symptômes fondamentaux : l'humeur dépressive, qui implique une vision pessimiste du monde et du soi même, et la diminution globale des forces pulsionnelles, des processus intellectuels et de l'activité motrice, appelée souvent inhibition ou perte de l'élan vital « (J. D. Guelfi).

La relation entre la dépression et les troubles cognitifs est binaire : la dépression peut être cause mais aussi résultat d'une démence.

La dépression et la démence présentent des caractéristiques cliniques communes telles que des troubles mnésiques, des troubles émotionnels, une apathie, des symptômes dépressifs, une incontinence (labilité) émotionnelle et des troubles anxieux.

La spécificité des troubles mnésiques du sujet déprimé consiste en un véritable traitement différentiel des souvenirs : la mémoire épisodique et autobiographique sont perturbée (à la différence de la mémoire sémantique et implicite qui restent préservées) ; dans la mémoire de travail, c'est la manipulation de l'information qui est perturbée par défaut attentionnel.

Les études de suivi longitudinal de patients avec syndrome dépressif pseudo- dementiel (caractérisant plutôt les dépressions tardives) montrent que 80% de ces patients à 3 ans évoluent vers une démence caractérisée (123). Le tableau de pseudo- démence dépressive évoque donc l'existence d'une continuité entre dépression et démence. Dans ce contexte, la dépression pourrait représenter la première manifestation clinique de la démence, soulevant la question d'un traitement préventif d'une évolution vers un tableau dementiel franc (124).

Autres hypothèses tentent d'expliquer cette relation entre les deux entités nosologiques : la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces / la dépression, par ses conséquences cognitives et fonctionnelles, permet de détecter plus tôt une démence débutante / la dépression est le facteur causal de la démence.

Une réduction du volume de l'hippocampe dans la dépression a pu être mise en évidence par techniques IRM et d'analyse morphométrique informatisée (124). Ces anomalies pourraient expliquer les déficits mnésiques persistants des patients avec une dépression récurrente et représenter une voie finale commune expliquant le passage de la dépression à la démence.

La dépression constitue un des items du **score ischémique** de Haschinski, étant souvent associée à la DV. Les symptômes dépressifs, habituellement liés aux infarctus de petite taille, ont pu faire parler d'une « dépression vasculaire » (125). La dépression ne serait pas liée uniquement à la perte d'autonomie ou à la conscience du trouble, mais aussi à l'atteinte vasculaire elle-même lorsqu'elle atteint les lobes frontaux ou interrompt les circuits sous-cortico-frontaux.

La relation complexe qui relie la dépression aux démences justifie la poursuite des études en la concernant et les efforts de dépistage précoce de ces troubles affectifs et cognitifs.

13. Autres facteurs

L'épaisseur de l'intima-media carotidienne (126), la longueur des télomères comme indice d'âge biologique (127), les antécédents de traumatisme crânien, le périmètre crânien et le volume du cerveau, les antioxydants, la profession ainsi que la composition de l'eau de boisson ou l'insomnie chronique pourraient avoir un rôle dans les étiologies des troubles cognitifs. La poursuite des études les concernant est nécessaire : la significativité statistique et les mécanismes étiopathogéniques sont à préciser.

Le nombre de facteurs de risque présentés laisse penser que les démences, et surtout la MA, sont multifactorielles.

La probabilité d'un réel effet causal des facteurs identifiés est variable et pourrait selon Dartigues et al. (47) être classée selon l'échelle suivante :

- Facteurs de risque avec rôle causal certain : age, génotype ApoE ...
- Facteurs de risque avec rôle causal probable : sexe, niveau d'études, vie active ...
- Facteurs de risque avec rôle causal possible : dépression, facteurs diététiques, alcool, facteurs vasculaires, oestrogènes, AINS, environnement social ...
- Facteurs de risque avec rôle causal peu crédible : traumatisme crânien, profession ...

La confirmation du rôle d'un ou de plusieurs de ces facteurs de risque pourrait faire espérer que leur prise en charge adéquate permettrait de réduire l'incidence des démences. La diminution même faible du nombre des cas constituerait, du point de vue de la santé publique, un résultat important.

II.) EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DU DEFICIT COGNITIF

La fréquence des pathologies démentielles chez les sujets âgés et la possibilité d'une prise en charge spécifique dans certains cas imposent la réalisation d'un examen des fonctions cognitives développé selon les objectifs : aide au diagnostic de la démence ou de l'affection causale, recherche clinique ou thérapeutique, aide cognitive.

Les critères internationaux couramment utilisés dans le diagnostic des différents types de démence prennent en compte l'exploration clinique des fonctions cognitives, laissant à chaque examinateur le choix de la technique d'investigation. Cette approche dépend de l'expérience du clinicien et ne permet ni une quantification des déficits ni une comparaison entre différents malades atteints de la même pathologie ou des pathologies différentes.

Ainsi, des techniques d'examens standardisés se sont développées et se sont largement généralisées.

Mais l'approche clinique, standardisée ou non, est insuffisante lorsqu'on souhaite dépister un trouble débutant ou préciser son mécanisme, ce qui présente un intérêt réel dans le cadre d'un diagnostic précoce et qui est indispensable dans le cadre des aides cognitives. Les neuropsychologues peuvent réaliser cet examen spécialisé, disposant de la compétence, du temps et des techniques nécessaires.

Trois niveaux dans l'examen des fonctions cognitives peuvent ainsi être distingués : l'examen neuropsychologique clinique, l'apport des examens standardisés les plus courants, l'examen neuropsychologique spécialisé.

II.A.) EXAMEN CLINIQUE DE LA MEMOIRE

L'examen clinique de la mémoire recourt traditionnellement à différentes épreuves courtes (questions sur ce que le sujet a fait la veille, les événements récents...) en testant la mémoire épisodique mais aussi il évalue les capacités du sujet à fournir des détails sur son passé et à ordonner les événements dans leur chronologie. Au cours de l'entretien, des difficultés linguistiques peuvent apparaître qui évoquent la possibilité d'une aphasie : imprécision du discours, ralentissement du débit, hésitations, difficultés à trouver certains mots, nécessité de répéter une question par défaut de compréhension.

Ce type d'examen a comme inconvénient principal de varier selon les habitudes et l'expérience de l'examineur, voire d'un examen à l'autre effectué par le même examineur. C'est la raison pour laquelle on préfère aujourd'hui faire appel à des examens standardisés comme le Mini Mental State Examination ou le test des mots de Dubois, pour n'en citer que deux des plus utilisés. La prochaine étape dans l'examen de la mémoire est le recours à l'examen neuropsychologique spécialisé.

II.B.) EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE SPECIALISE. PROFILS COGNITIFS A L'EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE

L'examen neuropsychologique spécialisé s'appuie aussi sur des tests et épreuves standardisées, il est réalisé par des médecins et/ou neuro-psychologues spécialement formés. Les tests les plus récents ont été développés à partir des modèles cognitifs permettant de préciser le type de perturbation de telle ou telle fonction.

a.) **Le profil cognitif de la MA** : La MA est caractérisée par la présence de troubles cognitifs qui vont progressivement affecter l'ensemble du fonctionnement cognitif. La mémoire épisodique et les fonctions exécutives sont atteintes avant les autres fonctions.

Les patients MA présentent des déficits en mémoire épisodique (système qui sous-étend le souvenir conscient des épisodes personnellement vécus, inscrits dans un contexte temporo-spatial) et ce dès les stades très précoces de la maladie. Ces déficits de performances reflètent des troubles spécifiques à une ou plusieurs étapes de l'encodage, du stockage et/ou de récupération. Le rappel libre est très faible, peu amélioré par la présentation répétée de l'information. Ils bénéficient très peu de l'indiciage sémantique lors de la récupération et la sensibilité de l'indiciage diminue au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients MA produisent également un nombre important de fausses reconnaissances et d'intrusions extra-liste dans les tâches de rappel. Ils présenteraient également un trouble de stockage, caractérisé par un oubli anormalement rapide de l'information acquise.

La mémoire de travail (MT) est un système de capacité limitée, destiné au maintien temporaire et à la manipulation de l'information pendant la réalisation des tâches cognitives. Une atteinte de l'administrateur central (qui permet de procéder à la sélection stratégique des actions les plus efficaces) caractérise le dysfonctionnement de la MT dans la MA.

Les troubles du langage sont les plus fréquents après les troubles de la mémoire. Ils débutent par un manque de mot et évoluent vers une perturbation du système sémantique.

Les troubles praxiques sont d'intensité variable selon les patients à l'exception de la reproduction des gestes bi manuels sans signification qui est perturbée très précocement. L'atteinte la plus habituelle est une atteinte du système conceptuel, l'atteinte du système de production étant beaucoup plus variable. Dans les stades précoces, une apraxie réflexive, suivie d'une apraxie constructive peuvent se rencontrer. Les stades plus avancés se caractérisent par une apraxie idéomotrice, puis une apraxie idéatoire qui entraîne une réelle difficulté à utiliser des objets plus complexes (objets électroménagers), puis plus simples (couverts, ouvre boîte). L'apraxie constructive, trouble de la production et de la reproduction des dessins, apparaît précocement et se manifeste au début par la perte de la troisième dimension, après par une déstructuration complète du dessin et par le phénomène de « closing-in » (copie servile en se rapprochant au modèle). Enfin une apraxie de l'habillage apparaît à un stade avancé de la maladie.

Les fonctions exécutives sont impliquées dans les processus tels que l'initiation, la planification, la réalisation et le contrôle des activités motrices et cognitives qui requièrent un niveau élevé d'intégration et dirigées vers un but précis, elles facilitent également l'adaptation aux situations nouvelles. Ces fonctions sont perturbées assez précocement comme en témoignent les perturbations de la vie quotidienne.

Les troubles gnosiques sont moins fréquents. Les plus habituels portent sur les objets ou les visages familiers.

b.) Le profil neuropsychologique de la DV n'est pas celui d'une MA : la mémoire n'est pas au premier plan, il existe une atteinte dysexécutive importante avec ralentissement psychomoteur, une réduction des capacités attentionnelles, des fluences verbales. Les atteintes mnésiques rapportées dans la DV pourraient aussi être de nature exécutive (déficit d'auto initiation des processus de l'encodage et de récupération). Un tableau frontal et des persévérations peuvent être mis en évidence.

L'atteinte cognitive est modulée par les différents types de DV. La DV post-AVC produit un profil cognitif très hétérogène et différent en fonction des zones cérébrales atteintes. La DV à lésion unique dans un territoire stratégique occasionne des atteintes spécifiques liées à la mémoire et /ou aux fonctions exécutives.

Les déficits cognitifs associés à la DV sous-corticale sont un résultat de l'altération du circuit frontal sous-cortical : dans les études réalisées (Cannata *et al.*, 2002) un moins bon niveau de rétention de l'information est rencontré chez les patients MA que chez les patients DV sous-corticale ; en revanche, les DV sous-corticales commettaient plus d'erreurs de persévération que les MA .

c.) L'évaluation neuropsychologique joue un rôle clé dans l'identification des personnes avec **MCI**. Elle fait partie des critères de définition du MCI puisque la plainte doit être confirmée par des tests objectifs. Ensuite ces personnes ont des atteintes légères qu'il est difficile à mettre en évidence lors d'un simple entretien clinique ou avec des échelles de démences générales type MMSE.

La mémoire dans le MCI : le niveau de performances aux tests des personnes MCI se situe généralement entre celui des aînés vieillissant normalement et celui des patients souffrant de MA .Le déficit en mémoire épisodique se présente généralement sans qu'il n'y ait d'atteinte importante au niveau du fonctionnement cognitif global (Petersen *et al.*, 1999).

Les études portant sur la mémoire épisodique suggèrent que les modalités du rappel modulent les performances des personnes MCI. Ainsi, les atteintes se manifestent principalement dans des tâches de rappel libre (Nordahl *et al.*, 2005 ; Petersen *et al.*, 1999). Mais dans une épreuve où on a augmentée nombre d'items pour en augmenter la sensibilité et pour réduire un éventuel effet plafond, le rappel indicé était aussi sensible et spécifique pour la classification des MCI qu'une tâche de rappel libre et le score obtenu au rappel indicé différé constituait le meilleur prédicteur de la progression du MCI vers la MA (Ivanoiu *et al.*, 2005) (128, 129).

Les épreuves de reconnaissance sont aussi perturbées : Ivanoiu *et al* ont observé, lors d'un suivi longitudinal de personnes répondant aux critères de MCI, que les individus progressant vers la MA présentaient des problèmes en mémoire épisodique verbale et visuelle, alors que ceux qui sont demeurés stables affichaient uniquement des déficits dans le domaine verbal.

Les déficits observés en rappel indicé et en reconnaissance suggèrent que les personnes avec MCI ont des difficultés à encoder efficacement l'information lors de la phase d'apprentissage. Ces difficultés pourraient être associées à un dysfonctionnement de la formation hippocampique chez les MCI.

Une sensibilité à l'interférence rétro- et proactive suggère une difficulté à encoder efficacement contexte temporel dans lequel les items ont été présentés.

Le rappel différé est systématiquement touché et un oubli rapide a pu être mis en évidence par certains auteurs. Ces deux observations sont compatibles avec un déficit dans le stockage de l'information.

L'atteinte des fonctions exécutives chez les patients MCI pourrait expliquer une certaine difficulté à maintenir et organiser le comportement dans la réalisation d'activités complexes ou à maintenir une consigne dans la mémoire du travail.

L'atteinte de la mémoire et l'atteinte des fonctions exécutives sont de bons prédicteurs d'une progression vers une démence dans les années qui suivent (26).

L'examen neuropsychologique spécialisé analyse ces profils cognitifs spécifiques à l'aide des batteries de tests relativement simples et standardisés pour le premier examen, des tests qui sont modulés par la suite en fonction des problèmes posés spécifiquement par le sujet. Il a la possibilité d'identifier les déficits cognitifs chez les personnes avec un niveau cognitif de base élevé. Il peut aussi mettre en évidence des troubles cognitifs fins chez les personnes suspectes ou à risque d'une atteinte cognitive et peut être utile à faire la distinction entre les patients MCI et ceux porteurs d'une démence.

Autres candidats possibles sont les personnes non éduquées, celles qui n'ont pas le français comme langue maternelle, celles qui « fonctionnent » normalement ou celles qui ont présentes des atteintes minimales au screening.

Cet examen neuropsychologique spécialisé peut être utile dans l'évaluation de l'impact de la dépression, de l'anxiété sur le fonctionnement cognitif.

Ce type d'examen apporte une contribution essentielle au diagnostic de la MA et des variantes temporales des démences frontotemporales. Bien que moindre, son apport au diagnostic des autres affections démentielles est loin d'être négligeable. Dans tous les cas, il est indispensable à l'élaboration des stratégies d'aide cognitive.

L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) ou le **test de Grober et Buschke** (130) fait partie de l'examen neuropsychologique spécialisé et explore les opérations d'encodage, les conditions de récupération et l'interaction entre l'encodage et la récupération. Cette tâche (qui comporte 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes) comprend :

- une phase de contrôle de l'encodage qui permet d'induire un encodage sémantique : on demande à la personne de chercher, identifier et lire à voix haute chaque mot (par exemple jonquille) parmi un groupe de quatre, après qu'on lui ait fourni le nom de la catégorie sémantique correspondante (fleur) ; quand les quatre items d'un groupe ont été correctement identifiés, la personne est soumise à un test de rappel indicé immédiat pour les quatre mots, l'examineur fournit l'indice catégoriel (fleur), et la personne doit rappeler l'item appartenant à cette catégorie ; si certains mots ne sont pas récupérés lors de ce rappel indicé immédiat, l'examineur recommence la phase de recherche et d'identification, uniquement pour les items non rappelés ; la même procédure est appliquée pour les trois autres groupes de 4 mots.
- une phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés appliquée à l'ensemble de 16 mots (l'indice catégoriel utilisé lors de l'encodage est fourni pour les items non évoqués en rappel libre).
- une phase de reconnaissance
- une phase de rappel libre/indicé différé (après 20 minutes).

L'objectif de cette procédure est d'examiner la performance d'un patient après l'induction de stratégies d'encodage et de récupération efficaces et un contrôle de la réalisation effective de ces stratégies.

Ergis, Van der Linden et Deweer (1994) ont montré que la performance des patients Alzheimer à un stade débutant est inférieure à celle des participants normaux pour tous les essais de rappel libre. Ces patients bénéficient moins des indices sémantiques que les participants normaux et ils ne progressent pas d'un essai à l'autre. Un nombre anormalement élevé d'erreurs d'intrusions dans la performance de rappel a été également constaté chez ces patients.

Grober et al. (2000) montrent qu'une performance faible en rappel libre permet de prédire une démence 5 ans avant qu'un diagnostic clinique ne soit possible. La réponse à l'indication paraît aussi une mesure sensible d'un dysfonctionnement de la mémoire épisodique dans la Maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Cependant, le pouvoir discriminant de la RL/RI-16 est limité du fait de l'existence de l'effet plafond dans le rappel total chez les participants âgés normaux (131).

II.C.) EXAMENS STANDARDISES : MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Les examens standardisés peuvent être employés à grande échelle dans le dépistage des troubles cognitifs par les médecins généralistes ou spécialistes, à condition de bien connaître les tests et leurs consignes de passation.

L'avantage des examens standardisés de type MMSE est certain : ils assurent une bonne reproductibilité d'un examen à l'autre, une relativement bonne reproductibilité d'un observateur à l'autre et permettent une quantification utile pour suivre la progression des troubles.

Une recherche sur le PUBMED en mai 2008 en utilisant le MMSE comme mot clé trouvait 4847 citations, le test Mattis y était cité 430 fois, le test de l'horloge – 253 fois, confirmant que le **Mini-Mental State Examination (MMSE)** est de loin le test le plus répandu dans l'évaluation des fonctions cognitives en pratique clinique.

Sa facilité d'administration, sa rapidité (temps de passation estimé à 10 minutes) ainsi que l'étendue des fonctions explorées l'ont rapidement imposé parmi les instruments d'évaluation brève des fonctions cognitives. Il est largement utilisé dans de nombreux pays et existe dans les langues européennes les plus courantes.

II.C.1.) Historique MMSE

Le Mini Mental State a vu le jour en 1975 suite à la publication de Marshal F. Folstein, Susan E. Folstein et Paul R Mac Hugh (132) dans le Journal Psychiatrique d'un article appelé « Mini Mental State A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician ». Les tests de référence utilisés avant le MMSE étaient jugés trop longs par les spécialistes, par exemple le WAIS nécessitait plus de 30 minutes alors que la capacité de concentration d'une personne âgée qui plus est démente, est bien inférieure à la demi-heure.

Le test a été conçu en quelques heures par M. Folstein, chef de service dans un hôpital psychiatrique new-yorkais et son épouse, Mme S. Folstein interne de psychiatrie : « J'ai inclus les items qui m'ont été utiles dans la clinique et qui pouvaient être quantifiés avec peu d'interprétation.

Le poids des scores était complètement intuitif. Nous n'avions aucune formation en psychométrie ou en statistiques, aucun pouvoir d'analyse ou facteur d'analyse – juste la confiance de la jeunesse » (133).

Les auteurs ont donc décidé de simplifier l'évaluation de l'état mental en utilisant 11 questions, requérant 10 minutes d'interrogatoire, en se concentrant sur les perturbations cognitives et excluant les troubles de l'humeur ou les troubles du comportement.

La validité et la viabilité de cet instrument ont été testées initialement auprès de 269 patients dont 206 sujets présentant une pathologie psychiatrique : syndrome démentiel, schizophrénie, troubles de la personnalité, syndrome dépressif ; et enfin 63 sujets indemnes de pathologies.

II.C.2.) Méthode

Le MMSE a été administré à deux groupes de patients. Les sujets présentant une pathologie psychiatrique ont été testés après leur admission en milieu hospitalier psychiatrique au New York Hospital Westchester Division, alors que les 63 sujets « normaux » ont été testés dans un centre de personnes âgées.

Le groupe A était composé de 131 sujets dont 69 présentant une pathologie psychiatrique : 29 syndromes démentiels, 10 syndromes dépressifs avec altération des fonctions supérieures et 63 personnes âgées indemnes de pathologies psychiatrique. 33 patients du premier sous-groupe ont été retestés après avoir été traités.

Le groupe B était composé de patients admis en milieu hospitalier psychiatrique avec 137 sujets dont 9 déments, 31 syndromes dépressifs, 14 sujets présentant une psychose maniaco-dépressive, 24 schizophrènes, 32 sujets toxicomanes avec troubles de la personnalité et enfin 27 sujets névrotiques.

II.C.3.) Résultats

Pour le groupe A, l'utilisation du MMSE a permis de séparer les trois groupes diagnostics. Le score moyen des patients déments était de 9.7/30, il était de 19/30 pour les patients dépressifs présentant des troubles des fonctions supérieures, de 25.1/30 pour les dépressifs sans altération des fonctions supérieures et enfin la moyenne des patients dits normaux était de 27.6/30. Ces résultats sont indépendants de l'âge. Les patients qui ont reçu un traitement approprié à leur pathologie ont amélioré leur score au MMSE. L'amélioration a été spectaculaire chez les dépressifs avec troubles cognitifs, elle l'a été de façon plus modeste mais significative pour les dépressifs sans troubles cognitifs et de façon nonsignificative chez les déments avec les médicaments connus en 1975.

Les résultats du groupe B permettent de différencier les syndromes démentiels des autres atteintes psychiatriques puisque la moyenne des scores MMSE se situe à 12.2/30 alors que pour les autres pathologies les moyennes sont bien supérieures : 25.9/30 pour les patients dépressifs, 26.6/30 pour les manico-dépressifs, 24.6/30 pour les schizophrènes, 26.8/30 pour les toxicomanes avec troubles de comportement et enfin 27.6/30 pour les névrotiques.

La validité du test a été renforcée en soumettant les patients des groupes A et B à d'autres instruments tel que le WAIS (Wechesler Adult Intelligence Scale) (134) et le Verbal IQ et les résultats n'ont pas montré de différences significatives.

II.C.4.) Présentation de l'instrument

Le MMSE est composé d'une série de 11 questions explorant la mémoire, l'attention et le calcul, le langage et les praxies ; il est conçu de telle manière que les sujets normaux puissent aisément répondre à chaque question. Le score maximum est de 30 points. Les questions portent sur l'orientation dans le temps, l'orientation dans l'espace, enregistrement de l'information, attention et calcul mental, rappel libre de 3 mots, le langage (dénomination, répétition, exécution d'ordres simples, lecture et compréhension, écriture) et les praxies visuo-constructives. En France c'est la version consensuelle du MMSE établie par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluations Cognitives) qui est utilisée (voir test MMSE en annexe).

a.) Orientation

L'orientation dans le temps est explorée en demandant l'année, la saison, le mois la date et le jour de la semaine. Chaque réponse correcte est notée 1 point avec un total de 5 points pour cet item. Seules les réponses exactes sont acceptées. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, on peut permettre au patient de corriger une réponse erronée en lui demandant « êtes-vous sûr ? ». Ces questions permettent de tester la mémoire épisodique (jour de la semaine), mais aussi la mémoire sémantique (rapport entre le mois et la saison).

L'orientation dans l'espace - Le sujet doit préciser le nom de l'hôpital ou il se trouve, la ville dans laquelle est situé cet hôpital, le département et la province correspondante, enfin l'étage ou il se trouve. Chaque réponse exacte vaut 1 point ; la mémoire épisodique est explorée par l'orientation dans l'espace immédiat (hôpital, étage), les noms du département et de la province se rapportent à la mémoire sémantique. Chez le médecin généraliste, il est possible de substituer au nom de l'hôpital à celui du cabinet ou du médecin.

Pour les questions concernant l'orientation, le GRECO admet un délai maximum de 10 secondes avant de donner la réponse.

b.) Apprentissage

La répétition des 3 mots : elle explore les capacités de répétition, mais permet, aussi, de vérifier que l'encodage de ces mots est correct, condition indispensable pour apprécier la performance ultérieure de rappel. Le choix des mots est variable : ils ne doivent pas être trop proche sur le plan sémantique ou phonétique, et être de longueur identique dans la langue, ce qui n'était pas le cas des mots choisis dans la version originale : *table* (« table »), *pomme* (« apple »), *sou* (« penny »). Deux séries ont été retenues par le GRECO car elles correspondent à des anciennes versions françaises : *cigare*, *fleur*, *porte* et *citron*, *clé*, *ballon*.

Il faut donner les trois mots groupés, en articulant, on accorde 20 secondes pour la réponse en comptant 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai. Si le patient ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à la réussite de l'apprentissage, en effet l'épreuve de

rappel ne peut être analysée que si les trois mots ont été enregistrés. Les 3 mots seront répétés après une tâche interférente (paradigme de Brown-Peterson), explorant ainsi la mémoire à long terme. Chaque mot restitué vaut 1 point dans le score global.

c.) *Attention*

Attention et calcul dans cet item, il est demandé au patient de compter à rebours depuis 100 en retirant 7 à chaque soustraction ; il faut 5 soustractions pour que les points soient accordés, on compte un point par soustraction exacte, quand le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente.

Si le sujet demande, en cours de tâche « combien faut-il retirer ? » il n'est pas admis de répéter la consigne (« continuez comme avant ! »).

Cette tâche est complexe car elle fait appel simultanément aux fonctions d'attention, de calcul, mais aussi à la mémoire de travail. Dans la version originale, lorsque le patient ne peut pas ou ne veut pas effectuer cette épreuve, on lui demande d'épeler le mot « MONDE » à l'envers. Toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot « MONDE » à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le mettre en confiance.

Cette épreuve a pour but de maintenir une tâche interférente entre la présentation et le rappel des 3 mots et, bien que le score soit mentionné sur la feuille de cotation, il n'est pas pris en compte dans le score global. La position de GRECO est de demander systématiquement les 2 tâches car elles permettent d'évaluer la sévérité du trouble de la mémoire de travail ; mais ne retenir pour le score uniquement le compte à rebours car celui-ci est plus difficile que l'épellation à l'envers.

d.) *Langage*

Le langage oral est exploré, outre la répétition immédiate des 3 mots par :

- Une épreuve de dénomination de 2 objets simples : crayon, montre avec un point pour chaque objet correctement nommé, sans que le patient touche l'objet.

– La répétition d’une phrase : « **pas de mais, de si, ni de et** ». Seule la répétition entièrement correcte de la phrase vaut 1 point.

La compréhension et l’exécution d’un ordre complexe est exploré en posant une feuille de papier sur le bureau devant le patient et en lui demandant de prendre la feuille de la main droite, de la plier en deux puis de la jeter à terre. Chaque item correctement effectué vaut 1 point (donc un maximum de 3 points), Si le sujet s’arrête et demande ce qu’il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : « Faites ce que je vous ai dit ».

Le langage écrit est exploré par deux items :

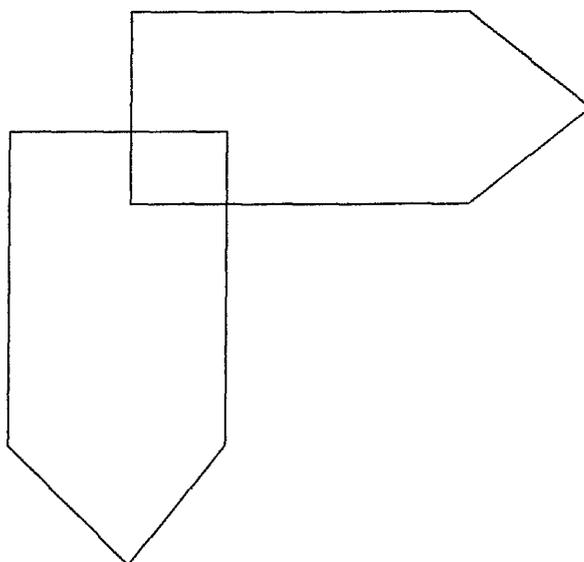
– l’exécution d’un ordre écrit : une feuille de papier sur laquelle est écrite en gros caractères la phrase « FERMEZ LES YEUX », demander au patient de faire ce qui est écrit sur la feuille. On compte 1 point si l’ordre est effectué.

– on demande au sujet d’écrire une phrase de son invention, mais complète. 1 point sera accordé si la phrase comporte un sujet, un verbe, un complément, sans tenir compte des fautes d’orthographe ou de syntaxe. 30 secondes seront accordées à la réalisation de cet item.

e.) *Praxies*

L’exploration des **praxies constructives** se fait en demandant au patient de recopier le dessin de 2 pentagones qui se recourent sur 2 cotés différents. On compte 1 point si tous les angles sont présents et si les 2 figures se croisent par 2 cotés différents.

Exemple de figure à reproduire :



II.C.5.) Etudes métrologiques

Différentes études se sont penchées sur la validité, la sensibilité, la spécificité ainsi que la reproductibilité du MMSE. L'essentiel de ces études a été effectuée avec la version anglaise du test de Folstein et la plupart d'entre elles analysait des populations de patients et non la population générale. Néanmoins, les rares études françaises n'ont pas montré de différences significatives entre les versions anglaises et françaises.

a.) Validité concurrente

Dans l'étude initiale menée par Folstein *et al.*, les patients des deux groupes ont été testés non seulement par le MMSE, mais aussi par l'échelle WAIS (Echelle d'Intelligence pour Adulte de WECHSLER) – par les scores aux subtests de vocabulaire et de performance de cette échelle. Les résultats de cette étude montrent une bonne corrélation entre les deux outils puisque l'indice r de Pearson est de 0.776 pour le subtest du vocabulaire et l'indice r est de 0.660 pour le subtest de performance. D'autres études de validité concurrente ont montré une bonne corrélation entre le MMSE et d'autres tests : le test d'Information-Concentration de Blessed est corrélé à $r=0.81$ pour Thall *et al.* (135) et à $r=0.89$ pour l'étude CERAD (136). Le score de la partie cognitive de l'Alzheimer Disease Assessment Scale est corrélé à r entre 0.85 et 0.94 pour Khopman *et al.* (137), Bobholz *et al.* (138) corréle le MMSE à la Dementia Rating Scale de Mattis (139) avec $r=0.78$.

Ces études ont été réalisées avec la version anglaise du MMSE et avec des populations atteintes de la MA. Mitrushina *et al.* (140) a retrouvé une corrélation avec les tests verbaux chez des sujets âgés normaux.

La validité française du test de Folstein a été étudiée par l'équipe du programme Paquid et révèle une bonne corrélation entre le MMSE et les critères de syndrome démentiel de la DSM III (141).

b.) Sensibilité. Spécificité

La sensibilité et la spécificité de différents valeurs du score du MMSE pour détecter un déficit cognitif ont fait l'objet de plusieurs travaux scientifiques : pour Folstein *et al.*, les meilleurs résultats

étaient obtenus avec une valeur seuil de 23/24 pour laquelle la sensibilité était de 87% et la spécificité de 82.4% pour l'ensemble de l'échantillon de 101 patients admis en médecine interne. Pour Dick *et al.* (142), la sensibilité était de 76% et la spécificité de 95.7% avec un échantillon de patients admis dans un service de neurologie et avec un score seuil de 23. Dans le cas de 150 patients participants à l'étude de Kukull *et al.* (143), les scores seuil de 24 ont une sensibilité de 63% et une spécificité de 98% et les scores seuil de 27 semblent plus adaptés en cas de bon niveau intellectuel.

L'étude épidémiologique française Paquid retrouve une sensibilité de 100% et une spécificité de 78% dans une population de 101 déments répondant aux critères de démence de DSM III.

En prenant le seuil de 24, la sensibilité et la spécificité du diagnostic de démence selon les critères du DSM-III sont respectivement de 63% et 89% dans l'étude de McDowell *et al.*, cités par l'ANAES dans ses recommandations de bonne pratique concernant la MA ; pour ce même seuil, la sensibilité et la spécificité du MMS pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA sont respectivement de 71% et 82% (144).

Ces chiffres montrent donc qu'il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs en fixant le seuil à 24 quels que soient l'âge et le niveau socio-culturel. Il existe des patients (le plus souvent plutôt jeunes et de haut niveau socio-culturel) qui sont déments avec un MMS à 28, par exemple. Inversement, il existe des patients (le plus souvent plutôt âgés et de faible niveau socio-culturel) qui ne sont pas déments malgré un MMS à 20 par exemple.

La valeur diagnostique d'une échelle (et de tout test diagnostique en général) peut être exprimée de manière synthétique par l'aire sous la courbe ROC représentant le taux de faux positifs (1-Sp) en fonction du taux de vrais positifs (Se).

L'aire sous la courbe ROC du MMSE pour le diagnostic de démence est 0,94% (IC à 95% : 0,81-0,95) (145). Dans cette étude citée par l'ANAES, lorsque la spécificité était fixée à 80%, la sensibilité observée était de 91% pour le MMSE et correspondait à un seuil de 24/25. Les auteurs soulignaient que leurs résultats devaient être nuancés car la prévalence de la démence dans cette étude était de 38% (247 patients dont 95 déments selon les critères du DSM-III).

c.) Reproductibilité

Le score obtenu par le MMSE est-il dépendant de la personne qui fait passer le test ? La réalisation du test de Folstein à des intervalles de temps courts permet-elle de mettre en évidence des différences significatives sur les scores obtenus ?

Ces paramètres ont été étudiés lors de la publication originale par Folstein *et al.* : les sujets ont subi le MMSE à 2 reprises à 24 d'intervalle par un ou deux examinateurs. Quand le test est effectué à 2 reprises à 24 heures d'intervalle par le même examinateur, les scores ne sont pas significativement différents en utilisant le score Wilcoxon avec un coefficient de corrélation de Pearson r de 0.887. Lorsque le test est effectué par 2 examinateurs différents à 24 d'intervalle, là encore les différences ne sont pas significatives au test de Wilcoxon avec un coefficient de corrélation à 0.827.

L'étude CERAD s'est aussi intéressé à la reproductibilité du MMSE mais sur une période plus longue puisque les sujets étaient testés à un mois d'intervalle et en s'intéressant à la reproductibilité dans une population de sujets normaux. Si le coefficient de corrélation r était de 0.79 chez les sujets déments, il était seulement de 0.38 chez les sujets sains.

L'étude de reproductibilité à 1 an par Olin *et al.* (146) a montré qu'une partie importante des sujets normaux présentait une variabilité de 2 points et plus. Les équipes de Mitrushina *et al.* (140) et Schmandt *et al.* (147) ont mis en évidence des variations de 3 à 5 points chez 30% des sujets et une reproductibilité faible de 0.45 à 1 an. D'après ces études, une détérioration des fonctions cognitive ne pourrait être affirmée chez le sujet sain que si les différences de score dépassent 5 points à 1 an.

Ces différentes études montrent la bonne reproductibilité du test de Folstein chez les patients déments, par contre ce paramètre est nettement moins fiable dans une population de sujets normaux. La fiabilité du MMSE pour évaluer un changement serait, en fait, fonction de la durée d'observation et non du nombre d'examens pratiqués. La répétition du MMSE peut, d'ailleurs, entraîner un effet d'apprentissage y compris chez les patients présentant une MA.

II.C.6) Les facteurs de variations du MMSE

La notion de score seuil d'un test implique la connaissance du niveau habituel de performance des sujets dits « normaux ». Dans cette population dite « normale », c'est-à-dire indemne de pathologies, des études montrent qu'il existe des facteurs qui modifient la sensibilité et la spécificité du MMSE. Les facteurs les plus étudiés sont l'âge et le niveau éducationnel des sujets testés.

a.) Influence de l'âge

L'âge est un facteur de variation du MMSE qu'il faut prendre en compte lors de l'évaluation des seniors : Anthony *et al.*(148) révèlent que, si la spécificité diminue avec l'âge pour un score seuil de 23/24 (92% pour les 60 ans et moins, 65.2% pour les 60 ans et plus), la sensibilité, au contraire, s'améliore : 71.4% pour les 60 ans et moins, 93.8 pour 60 ans et plus, un seul item semble être corrélé à l'âge : le rappel des 3 mots.

Bleeker *et al.* (149) ont consacré un travail spécifique sur l'influence de l'âge sur le MMSE, ils rapportent que la médiane du score décroît régulièrement avec l'âge des patients testés : de 30 à 40-49 ans, elle passe à 27 pour la tranche d'âge des 80-89 ans ; les items les plus sensibles étant le rappel des 3 mots, l'épellation à l'envers et la répétition de la phrase.

Par ailleurs, Crum *et al.* (150) ont évalué des sujets ayant le même niveau culturel dans un échantillon de l'enquête de l'Epidemiologic Catching Area (programme de l'Institut National Américain de la Santé Mentale conduit entre 1980 et 1984): les valeurs définissant le quartile inférieur varient avec l'âge. Pour une population ayant de 9 à 12 ans d'étude, cette valeur est de 28 avant 45 ans, de 27 avant 70 ans, de 25 entre 75 et 79 ans et 23 à 80 ans et plus. Les auteurs de l'étude attribuent 3 influences à la diminution des scores :

- les modifications cognitives survenant au cours du vieillissement normal
- une prévalence accrue des troubles responsables d'une atteinte cognitive chez les sujets âgés
- un effet de cohorte concernant la génération âgée actuelle autre que le phénomène de vieillissement universel.

Une combinaison de ces influences serait à l'origine de la baisse des scores, néanmoins les items testés par le MMSE sont des fonctions habituellement préservées au cours du vieillissement. Pour cette raison, il est probable que la diminution des scores soit plus le reflet d'un effet de cohorte et des pathologies survenant à cet âge qu'au vieillissement lui-même.

b.) Influence du niveau culturel

Le MMSE est sensible au niveau de scolarité complété par les participants et lors son utilisation dans le cadre d'un examen de dépistage des troubles cognitifs doit tenir compte des caractéristiques personnelles du patient.

Ainsi, l'étude effectuée pour établir les normes du MMSE aux Etats-Unis par Crum *et al* (150) montre que le score moyen chez les sujets d'une même tranche d'âge (70-75 ans) est de 19 chez les sujets ayant complété moins de 4 ans de scolarisation, de 24 pour une scolarisation de 5 à 8 ans, de 27 pour une scolarisation de 9 à 12 ans et de 28 pour ceux qui ont complété un niveau universitaire (voir tableau MMSE-normes selon Crum en annexe). Les items les plus sensibles à l'influence du niveau culturel semblent être ceux qui concernent l'orientation dans le temps, l'attention et le calcul, le rappel des trois mots et la copie du dessin.

Christensen *et al.* (1997) cités par Lemaire et Behrer dans leur ouvrage : « Psychologie du vieillissement. Une perspective cognitive » (151) ont suivi une cohorte âgée de 70 à 79 ans, ayant différents niveaux de scolarité (entre 0 et 9 ans, entre 10 et 13, plus de 14 ans) pendant 3.6 ans. Quand tous les facteurs sont maintenus constants (état de santé, âge) par contrôle extérieur, un individu ayant complété 9 ans et moins de scolarité devait perdre plus d'un points au MMSE au cours de cette période de 3.6 ans, alors que ceux qui ont été scolarisés pendant plus de 15 ans et ayant le même score au MMSE au début de l'étude devrait perdre moins d'un demi-point.

Dans l'étude de Lyketsos *et al.* (1999), citée par P. Lemaire et L. Bherer (151), 1488 sujets âgés de 18 à 70 ans ont été suivis pendant 11.5 ans. La diminution moyenne du score MMSE est de 1.41 points dans toute la cohorte pendant la période étudiée (pour les 18-30 ans, une diminution du score MMSE de 0.98, pour les 61-70 ans- 2.62, pour les plus âgés, 71 et plus, la diminution moyenne est de 3.23 points). Les participants ayant plus de 8 ans d'éducation formelle enregistrent moins de diminution au MMSE.

Une analyse récente des données de la cohorte Paquid apporte des éléments nouveaux sur la relation entre les scores MMSE et le niveau cognitif : un déclin dans le MMSE ne peut pas être interprété sans prendre en compte la valeur initiale et le MMSE est plus approprié à détecter un déclin cognitif chez les patients ayant un niveau cognitif bas que chez ceux avec un niveau cognitif élevé (152).

En prenant en compte ces ajustements, la sensibilité du MMSE est améliorée en réduisant le nombre de faux positifs parmi les sujets les moins éduqués et le nombre de faux négatifs dans la population ayant une éducation supérieure.

En reliant l'âge et le niveau culturel, d'après Folstein *et al.*, un score inférieur à 23 ne permet donc d'affirmer un déficit cognitif que si le sujet a moins de 60 ans et une scolarité supérieure à 8 ans.

Mais il faut toujours garder à l'esprit aussi le fait que l'âge et l'éducation sont en elles mêmes des facteurs de risque pour les démences ; enlever les effets de ces variables peut enlever le pouvoir prédictif du test de screening (Sliwincki *et al.*, 1997, cités par Strauss et Sherman [153]).

c.) Influence de l'ethnie et de la langue

Plusieurs études réalisées dans des pays différents ont révélé l'influence de l'ethnie et de la langue sur certains items. Salmon *et al.* (154) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur les scores observés par l'évaluation de population américaine anglophone, finlandaise et chinoise avec des versions dans les langues correspondantes.

Toutefois, l'étude de certains items a permis de mettre en évidence une variabilité culturelle. Les Finlandais obtenaient les meilleurs résultats pour l'orientation, la mémoire, l'exécution des ordres, la lecture et la copie. Les Chinois avaient de meilleurs scores au rappel des mots et à la répétition de la phrase. Quant aux Américains, ils étaient supérieurs aux Chinois pour l'orientation et la copie des polygones.

Cette étude a permis aussi de montrer l'intérêt du MMSE pour comparer des travaux effectués dans des pays différents à condition de tenir compte du niveau d'éducation.

d.) Influence de la sévérité du déficit cognitif

L'étude réalisée par Henderson *et al.* (155), utilisant les critères de DSM III pour différencier les démences, révèle que si la sensibilité est de 100% pour les démences modérées et sévères à une valeur seuil de 24/23, elle chute à 59% dans les démences légères. La spécificité étudiée est à 86% pour les démences modérées à sévères et à 93% pour les démences légères.

e.) Influence intrinsèque des items MMSE

Quelques items du test de Folstein peuvent être source d'interprétation et engendrer des réponses différentes, sans qu'elles soient erronées, en fonction du patient et des scores différents en fonction de l'examineur.

Ainsi, le score d'orientation temporelle est difficile à remplir pour un patient qui est amené en brancard, par l'ascenseur. « Le nom du département » correspond à la variante américaine du « county » et « la région » au « state », les réponses demandées en français semblent d'un degré légèrement supérieur de difficulté, surtout pour un patient qui vient d'aménager dans la région.

La date est, sans doute, un très bon moyen de tester les capacités cognitives du patient, sauf dans le cas du re-test MMSE et l'anecdote du patient qui demande la date du jour à son épouse dans la salle d'attente, sachant qu'il y aura un item la concernant, reflète la réalité.

Les items du calcul en série sont largement influencés par les capacités arithmétiques basales, ils sont donc à utiliser avec précaution comme mesure de l'attention.

Ces items, ainsi que l'épellation du mot « monde » à l'envers, ont fait l'objet de l'étude de Dave et Jamieson (156). Cette étude a été menée pour tester la validité du MMSE comme mesure quantifiable concernant l'initiation et la poursuite du traitement anticholinestherasique. Dans cette enquête postale, 51% des répondants déclarent utiliser le MMSE « fréquemment ». Seulement 10% d'entre eux sont au courant des scores standardisés pour l'épellation du mot « monde » à l'envers.

Demandés à coter la réponse incorrecte « DRLOW »= « ENDOM », d'un score maximum de 5 points, 51% ont attribué 3 points, 25% - 1 point ; deux correspondants ont coté 5 points. Pour le calcul, la série « 93-85-78-71-64 » reçoit 4 points de la part de 59% d'examineurs et 1 point de la part de 23% d'entre eux. Les auteurs recommandent des scores standardisés et d'écrire les réponses détaillées à ces items sur les fiches des patients.

« **Pas de si, de et ni de mais** » : Dans la version américaine, cette phrase est largement utilisée dans le langage courant « **no ifs, ands or buts** » et a la signification est d'« indiscutable », on l'utilise pour montrer que les protestations ne sont pas admises, il faut exécuter la consigne « à la lettre ».

- Palm Beach Post, FL- Nov 9, 2004
“When your commander in chief calls- **no ifs, ands or buts**- you're going to go”, he said. In retrospect, it was the right decision, he added....
- Lancaster Eagle Gazette, OH – Nov 13, 2004
Burkhardt.”Both teams came out and played very well. They're a very good football team; there's **no ifs, ands or buts** about that. Both...”
- Canada.com, Canada – Oct 27, 2004
”We're not looking at loosening the definition at all” said Bryant. “Pit bulls are banned in the province of Ontario, **no ifs, ands or buts**”...

On se demande même si, dans la version originale, cette construction lexicale adverbiale ne faisait pas partie de la consigne « répétez après moi cette phrase *mot à mot* ... », sans qu'on connaisse la phrase qui aurait du suivre.

La phrase en anglais a donc un sens bien connu, elle est couramment utilisée par les natifs, donc, dans la version originale, elle ne présente pas de difficulté à la répétition comme dans la version française. « **Pas de mais, de si ni de et** » réunit des mots qui ne sont pas, habituellement, placés cote à cote dans la langue et présente une certaine difficulté de prononciation (d'ailleurs les patients reconnaissent le MMS quand ils sont retestés grâce à la phrase « qui ne disait rien »). L'expérience montre que c'est la dernière partie qui est la plus difficile à restituer et qu'elle est volontiers transformée en « ni de té ».

L'influence des différents items sur les scores du MMSE est donnée aussi par leur sensibilité aux différentes caractéristiques de la population étudiée.

Ainsi, Nilsson *et al.* (2002) cités par Strauss et Sherman (153), remarquent une sensibilité particulière de quelques items au vieillissement normal ou à une variation de pathologie (diabète, maladies cardiovasculaires, démence) : l'orientation spatiale et le langage semblent rarement touchés, mais on compte plus d'erreurs dans le rappel des 3 mots, les items d'attention et de calcul, la réalisation des polygones, l'orientation temporelle.

Les auteurs de Kungsholmen Project (157) précisent que les items concernant la mémoire épisodique (le rappel des mots après la tâche interférentielle) et l'orientation temporelle ont un rôle prédictif de l'incidence de la MA et ceci indépendamment de l'âge, du sexe ou du niveau cognitif. L'ampleur du changement des scores en étude longitudinale est différente en fonction de l'item : le rappel des mots semble le moins variable.

La performance aux items concernant la construction visuo-spatiale et à l'épreuve de dénomination des objets, combinée au génotype ApoE4 peut aider à identifier les personnes à risque pour une MA et ainsi, à les orienter vers des examens plus approfondis et vers une surveillance rapprochée (158).

L'étude réalisée par Fillenbaum *at al.* (159) confirme et renforce les résultats des autres études (Ashford *et al.*, 1989, Galasko *et al.*, 1990) concernant la relation entre les différents items du MMSE et la sévérité de la démence. Le groupement des patients en sujets normaux, patients avec une démence légère, modérée et sévère est fait en utilisant la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) et les critères NINCDS-ADRDA de démence.

Selon ces auteurs, les items MMSE qui distinguent :

les sujets normaux des patients avec une démence légère sont

- le jour de la semaine
- la date
- le rappel du premier et du dernier mot des 3

les patients avec une démence légère de ceux ayant une démence modérée sont :

- le mois
- la ville
- l'épellation inverse
- la région

les patients avec une démence modérée de ceux ayant une démence sévère sont :

- l'étage et l'établissement
- la répétition du deuxième mot des 3
- nommer la montre
- plier le papier en deux

Les patients présentant une démence légère ont déjà le rappel perturbé, mais ils restent orientés pour le mois et dans l'espace et restent encore capables de se concentrer à la tâche de l'épellation. Les déments sévères perdent la notion de location spécifique, le rappel immédiat et dénomination des objets.

L'étude montre qu'en utilisant un set de 4 items, la distinction entre les sujets normaux et ceux avec une démence légère peut être faite. Un autre set de 4 items permettrait de distinguer entre les différents degrés de sévérité de la démence.

Ces études suggèrent que, malgré le fait que le MMSE est utilisé comme un instrument de screening, des informations fournies par des items individuels peuvent être utiles à faire la différence entre les cas et les témoins et même dans la stadialisation de la maladie.

f.) Influence de la prévalence de la démence

De simples seuils ne peuvent pas être utilisés pour déclarer la pathologie, ils sursimplifient la situation en ignorant la prévalence de la démence dans un contexte donné : la sensibilité et la spécificité du seuil varient avec la rate de base de démence dans un contexte donné : Neiron *et al.* (1996) montrent qu'un score à 26 n'est pas associé à une démence dans un environnement où la plupart des individus ne sont pas déments (ou la prévalence de la démence est 20% par exemple, le

score 26 indique la démence avec une probabilité de 52%). La valeur du score MMSE à 26 dans un long séjour sera associée à la démence car 50% des patients ont une démence. Dans la consultation mémoire, ou la présence de la démence est estimée à 75%, le score de 26 indique la démence avec 93% de probabilité (153).

La Valeur Prédictive Positive (VPP) est la probabilité en cas de test positif que le sujet ait une démence, la Valeur Prédictive Négative (VPN) – qu'il n'en ait pas. Ces deux valeurs dépendent de la fréquence de la maladie dans une population étudiée. Dans l'étude française Paquid (160), la VPP d'être dément pour un score à 24 ou moins n'était que de 15% du fait de la faible prévalence de la démence dans la population générale des sujets de plus de 65 ans, alors qu'elle était de 55% dans une étude épidémiologique anglaise et de 69% dans une population de sujets de plus de 74 ans étudiés en Suède, études citées par Derouesne *et al.* (161).

g.) Influence du contexte du passage du MMSE

De nombreuses variables doivent être encore prises en considération pour une interprétation juste du score MMSE : l'état affectif, le niveau de vigilance, le contexte clinique général, incluant les déficits sensoriels, et psychiatrique.

Une étude canadienne montre que les patients obtiennent de meilleurs scores au MMSE réalisé à la maison ; tester les personnes âgées à domicile pourrait éviter des investigations plus poussées non nécessaires (162).

La performance au test de Folstein peut être également perturbé par un niveau bas sensoriel et de perception. Hallgren *et al.* (2001) ont utilisé des tests de compréhension du langage version auditive et version visuelle sur des patients jeunes et âgés, ayant une audition normale ou perturbée. Ils constatent que l'effet age se manifeste sur la vitesse de la performance quelle que soit la modalité de présentation ; l'effet des troubles auditifs marque la vitesse et la précision des réponses. Les malentendants ont des difficultés quand les tests se passent sans support visuel et en atmosphère bruyante. L'effet test-retest existe même chez les malentendants.

Ainsi, chez les patients ayant des déficits auditifs, l'évaluation neuropsychologique devrait privilégier la passation des tests en modalité visuelle, des scores modifiés, spécifiques de MMSE pourrait être proposés en cas d'erreurs phonologiques (cigale pour cigare dans le rappel des 3 mots).

Cronin *et al.* (Cortex, 2007) ont étudié les différentes sensibilités aux stimuli visuels chez des sujets contrôle jeunes, des sujets contrôle âgés et chez des patients MA qui subissaient une évaluation neuropsychologique. Pour la dénomination d'images, l'augmentation du contraste diminue les erreurs de type perceptif chez les patients âgés, MA ou pas. Pour la lecture des mots, le niveau de contraste élevé amène les patients MA au niveau des sujets âgés contrôle au contraste moyen. L'étude n'est pas spécifique pour l'utilisation du MMSE, mais donne une idée sur les difficultés d'ordre sensoriel visuel rencontrées par les patients âgés, MA ou pas, même quand le déficit visuel semble corrigé (par exemple par le port des lunettes).

Fillenbaum *et al.* proposent un score partiel tenant compte du déficit (exemple 23/28 pour une cécité), mais Folstein *et al.* recommandent d'éviter cette pratique et de coter toutes les réponses déficitaires avant d'avancer une interprétation.

II.C.7.) Limites du Mini Mental State Examination

Les nombreuses publications concernant le MMSE et l'expérience de ses créateurs ont permis de placer le test de Folstein parmi les meilleurs instruments dans le dépistage et le suivi des déficits cognitifs, en particulier dans le diagnostic des démences.

Néanmoins, il convient d'apporter quelques réserves relatives à son utilisation. Pour Derouesné *et al.* (161), il est nécessaire de souligner plusieurs éléments qui déterminent les limites du test :

- 1.- Le MMSE n'est pas un test psychométrique, mais un examen clinique standardisé n'ayant pas les qualités métrologiques des tests psychométriques tels que l'échelle WAIS ou le Blessed (163).
2. - Il n'est pas non plus un test d'intelligence puisque les scores obtenus par les sujets normaux ou par des sujets débiles sont identiques et situés entre 24 et 30.
3. - Le test de Folstein ne permet pas d'établir le profil neuropsychologique des patients car, d'après Feher *et al.*, les renseignements qu'il fournit sont quantitatifs et grossiers et les items de langage ont une faible sensibilité (164)

4. - Le MMSE ne dépiste pas les patients ayant des lésions neurologiques focales, en particulier parce qu'il explore insuffisamment les fonctions de l'hémisphère droit. Comme il n'évalue pas les fonctions exécutives, il ne décèle pas précocement les patients ayant des lésions frontales.

5. - Le MMSE évalue une performance cognitive au moment de la passation du test et non la compétence du patient. Un score bas n'est pas spécifique d'aucune pathologie : il peut être du à une affection psychiatrique, en particulier à une dépression, tout autant qu'à une affection organique cérébrale, mais également aux conditions de passation du test, notamment de l'anxiété.

Le test est biaisé par le niveau socio-culturel et les atteintes sensorielles (vue, audition) ou sensitivo-motrices importantes.

Malgré toutes ces remarques, le MMSE est un outil très performant pour quantifier et dépister un trouble cognitif et dont le score reste pour tous ceux qui évaluent les fonctions supérieures un paramètre « parlant » en ce qui concerne les troubles de la mémoire.

II.C.8.) Intérêt et valeur diagnostique du Mini Mental State Examination

Les caractères de rapidité et de fiabilité, la facilité de passation du MMSE en font un instrument de choix pour le non spécialiste comme pour le spécialiste dans le dépistage et le suivi d'un déficit cognitif dans le cadre d'une démence. Si l'indication majeure du test de Folstein est le syndrome démentiel, des modifications du score dans d'autres pathologies ont pu être observées, dans les domaines de la neurologie ou de la psychiatrie. D'ailleurs, le MMSE était initialement destiné à distinguer les patients présentant un syndrome démentiel ou confusionnel parmi une population psychiatrique.

1. MMSE et Neurologie

L'évaluation des fonctions supérieures dans les services de neurologie a permis de constater que les scores des patients neurologiques étaient plus bas que les scores des patients atteints d'affections périphériques. Pour De Paulo *et al.*, un score inférieur à 24/30 est observé chez 30% des patients présentant des maladies d'origine neurologique et chez 50% des patients présentant des affections cérébrales (maladie de Parkinson, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, sclérose latérale amyotrophique) (165).

Toutefois, pour Dick *et al.* (142), le MMSE ne permet pas de différencier les patients atteints de lésions cérébrales focales des patients présentant des atteints diffuses. Les scores au MMSE des patients présentant une lésion hémisphérique droite ne diffèrent pas du groupe contrôle et les scores au MMSE des patients présentant une lésion hémisphérique gauche sont significativement moins élevés que ces contrôles. Ce biais verbal bien connu est lié à la présence de 21 items (sur 30) nécessitant une réponse orale.

Aucune corrélation n'a été notée entre le score du test de Folstein et la présence de perturbations émotionnelles chez ces patients (165).

2. MMSE et Psychiatrie

A plusieurs reprises, Folstein *et al.* ont souligné la possibilité d'observer un score bas chez des patients psychiatriques. La première publication concernant l'étude du MMSE relatait d'ailleurs les résultats obtenus auprès des patients schizophrènes, délirants et surtout déprimés. Le travail initial retrouvait un score moyen de 25.1 pour les déprimés sans retentissement intellectuel et de 19.0 dans les dépressions avec troubles cognitifs. Ces dépressions avec troubles cognitifs étaient observées chez les patients de plus de 60 ans. La relation éventuelle entre le score MMSE et l'intensité de la sémiologie dépressive reste à étudier. Une caractéristique essentielle du déficit cognitif lié à la dépression est sa réversibilité sous l'influence du traitement antidépresseur.

Pour les autres affections psychiatriques, la moyenne des scores MMSE était de 24.6 dans le cas des patients schizophrènes et de 26.6 pour les patients maniaco-dépressifs.

3. MMSE et Syndromes démentiels

Le MMSE permet de dépister et de quantifier un déficit cognitif, il ne permet, en aucun cas, d'affirmer à lui seul un processus d'altération du fonctionnement intellectuel, ni d'en préciser le type, ni de le récuser. Etant donné l'importance des items explorant la mémoire dans sa structure, il est beaucoup plus sensible pour dépister les démences se présentant avec des troubles de la mémoire prédominant, comme dans la MA (le MMSE faisant, d'ailleurs, partie des critères diagnostiques de la MA selon NINCDS-ADRDA), que celles dans lesquelles les troubles de la mémoire sont souvent au second plan, comme dans la dégénérescence frontale ou affections sous-corticales.

Néanmoins, quelques travaux ont été consacrés à l'étude des scores MMSE de la MA et de la DV et ont mis en évidence des profils bien particuliers : selon Jefferson *et al.* (2002), les patients MA réalisent un score moindre que les patients DV à l'orientation temporelle et les tâches de rappel ; les patients DV réalisent des scores moins bons dans les tâches constructives (copier, écrire) et pour les items concernant la mémoire de travail (l'épellation à l'envers, la commande en 3 temps). C'est toujours les patients DV qui font plus d'erreurs en écrivant la phrase et en copiant le polygone (153).

Dans La Revue Neurologique (Paris, 2002), S. Blanchett *et al.* considèrent le MMSE comme étant « une épreuve grossière et beaucoup trop courte pour supporter un diagnostic de troubles légers de la cognition », très dépendante du niveau socio-culturel du sujet, mettant l'accent sur les aptitudes verbales et négligeant certains aspects importants de la cognition dont le fonctionnement exécutif. Dans l'évaluation des troubles légers de la cognition, ils préfèrent le DRS (Dementia Rating Scale, Mattis, 1976) qui offre une évaluation cognitive plus exhaustive et possède une haute validité test-retest (Pasquier, 1999) (166).

Benson *et al.* concluent, suite à leur étude réalisée en 2005, que le MMSE peut départager les patients avec MA légère des contrôles, des patients MCI et des dépressifs et les patients MCI de ceux qui présentent des troubles cognitifs dus au vieillissement normal. Mais le test n'est pas approprié à séparer les patients contrôle des patients dépressifs, ni les patients MCI de ceux qui présentent une dépression (167).

4. Appréciation de la sévérité de la démence par le MMSE

MMSE ne peut être considéré comme un moyen de diagnostic mais rapide, d'administration aisée, mondialement reconnu, il est actuellement surtout utile pour apprécier psychométriquement la sévérité de la MA.

Dans la MA, plusieurs travaux ont montré que le score au MMSE était corrélé à la perte d'autonomie ainsi qu'au nombre de plaques séniles et surtout au nombre de dégénérescence neurofibrillaires (161). Il est aussi corrélé aux lésions de la matière blanche mises en évidence par la résonance magnétique nucléaire (153). Il est donc légitime d'apprécier la sévérité de la démence par le score MMSE.

La difficulté de l'évaluation de la sévérité de la démence est de définir les scores seuils. Il est habituel de distinguer les démences légères (score de 15 à 23), modérées (score de 5 à 15), sévères (score en dessous de 5) (168). Kay et Henderson (169) ont trouvé des valeurs de 25+/- 0.5 pour les démences légères selon les critères de DSM III, de 16.4+/- 1.2 pour les démences modérées et de 10 pour les démences sévères. Dans l'étude CERAD (136), un score supérieur à 24 définit une démence très légère, entre 19 et 24 une démence légère, entre 10 et 18 une démence modérée et un score inférieur à 10 une démence sévère.

Ces valeurs limites, non standardisées, sont toujours à préciser dans une étude.

5. Utilisation du MMSE dans le suivi des syndromes démentiels

Les avis sont partagés quant à la corrélation entre les scores MMSE et les capacités fonctionnelles, conduire, préparer à manger, gérer le budget : Gallo *et al* (1998, [153]) trouvent que cette corrélation est modeste, pour Derouesné *et al* (170), les scores MMSE sont significativement corrélés avec les échelles d'autonomie au cours de l'évolution. Ces scores diffèrent selon les stades de la Global Deterioration Scale (Reisberg *et al.*, 1988, cités par Derouesné).

Une faible performance à copier le polygone pourrait être liée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et une baisse d'au moins 4 points en 2 ans pourrait être prédictif d'un risque élevé de mortalité (Nguyen, 2003). En même temps, ces baisses de scores pourraient refléter des symptômes de maladies médicales qui portent à long terme un risque de mortalité.

Pour Burns *et al.* (171), la détérioration annuelle moyenne du MMSE serait de 3 à 4 points ; il existe, en fait, une grande variabilité dans la vitesse du déclin cognitif selon les individus. La vitesse de détérioration annuelle moyenne chez les « *slow decliners* » est inférieure à 1 point, tandis que les « *fast decliners* » peuvent perdre jusqu'à 7 points par an (Kraemer *et al.*, 1994, cités par Derouesné). La cinétique de l'altération des fonctions supérieures serait plus lente au début de l'évolution, plus rapide dans les démences modérées et de nouveau plus lente pour les démences sévères. Les patients MA déclinaient plus vite que les patients DV (Nyenbuis *et al.*, 2002, [153]).

Les éléments pronostiques de la maladie seraient le degré de sévérité initial du déficit cognitif lors du diagnostic ainsi que la vitesse du déclin.

Clark et les investigateurs CERAD précisent que le MMSE a une valeur limitée pour quantifier la progression de la MA pour des périodes inférieures à 3 ans à cause des biais de mesure et des changements variables dans les scores annuels (172). McCarten *et al.* confirment cette constatation car, dans leur étude suivant pendant 2 ans des patients hommes avec MA, le MMSE change très peu malgré une progression clinique variable de la maladie (173).

II.C.9.) Mini Mental State Examination et les autres tests

Des variantes du MMSE ont été proposées soit pour simplifier le test de screening, en gardant une sensibilité et une spécificité comparables, dans le cas des variantes écourtées, soit pour améliorer ces qualités métrologiques, surtout dans le dépistage des troubles cognitifs légers, dans le cas des variantes longues du MMSE.

Kilada *et al.* de l'équipe des neurologues de Baltimore, Etats-Unis, ont trouvé que, dans le screening de la démence très légère selon les critères de DSM III, deux tests courts et très simples à administrer ont des sensibilités et des spécificités comparables au MMSE : il s'agit du rappel d'un nom et d'une adresse « John Brown 42 Market Street Chicago » et l'épreuve de fluence verbale pour les animaux pendant une minute. La combinaison de ces deux tests dépasserait même, en qualité métrologique, le MMSE, dans le dépistage de la démence chez les patients présentant une plainte mnésique (174).

Un test de screening comprenant 6 items dérivés du MMSE, the Blessed Dementia Rating Scale et la Word List Recall, semblerait un test court et fiable de dépistage des troubles cognitifs, ayant des propriétés diagnostiques comparables au MMSE entier. Il peut être administré par téléphone et le score est obtenu par simple addition des erreurs (175).

Une équipe espagnole a validé un test de screening de la démence chez les personnes âgées avec un niveau éducationnel bas et a trouvé qu'une combinaison d'items concernant la date, le jour de la semaine, l'adresse du patient et le nom du premier ministre en exercice étaient tout aussi adéquats que le score MMSE entier (176).

Les variantes longues du MMSE les plus connues sont le 3MS (The Modified Mini Mental State Examination) et le EMSE (Extended Cognitive Assessment, 60 items). En ajoutant des items concernant la date et le lieu de naissance, le compte à l'envers de 5 à 1, des répétitions et des similarités, les auteurs des tests affirment améliorer la qualité du dépistage du MCI et des troubles cognitifs chez les patients avec un niveau éducationnel élevé (177).

Le Dementia Questionnaire for Alzheimer Disease (178), un test téléphonique s'adressant aux proches des patients et l'Eurotest for Dementia (179), un instrument basé sur la reconnaissance et la manipulation de l'argent ne subissent pas les biais éducationnels du MMSE et ont de bonnes qualités métrologiques.

Le **test de l'horloge** est un outil de screening des troubles cognitifs des personnes âgées tout comme le MMSE. De passation rapide, il est bien accepté des praticiens et des patients et est très utile chez les patients qui maîtrisent mal le français.

Le test de l'horloge explore le versant cognitif exécutif, moins interpellé par le MMSE (voir le test de l'horloge dans l'annexe) et souvent altéré en début de démence, donc il peut être perturbé quand le score MMSE est correct (180). La sensibilité du MMSE peut être améliorée dans son administration combinée au test de l'horloge (180, 181). L'association d'un MMSE inférieur à 24 et d'un test de l'horloge pathologique permet d'affirmer une démence avec une sensibilité de 85% et spécificité de 80%. On gardera la notion que l'association de ces deux stratégies d'évaluation laisse un risque d'erreur diagnostique par excès de 20%, ce qui est considérable.

Certains auteurs le considèrent non seulement complémentaire mais presque interchangeable avec le MMSE (182). Le test de l'horloge semble dépendant du niveau de scolarisation et l'analyse et l'interprétation des résultats est complexe : il n'y a ni passation, ni cotation standardisée, ni consignes d'interprétations des résultats extrêmes. Ce test a une valeur faible pour détecter les MCI (183). Il permet de faire la distinction entre des troubles mnésiques isolés et des atteintes plus diffuses des fonctions supérieures.

Un autre outil valide régulièrement utilisé est le **Test des 5 mots** de Dubois (184). On présente au patient une liste des cinq mots, on lui demande de la lire et d'essayer de la mémoriser. Puis le médecin propose un encodage sémantique : il cite le nom d'une catégorie sémantique et le patient doit nommer le mot de la liste appartenant à cette catégorie, tout en regardant la liste. On cache ensuite les mots et un

rappel libre immédiat suivi d'un rappel indicé (pour les mots non retrouvés spontanément) est réalisé. Après une courte tâche interférente, un rappel libre différé est proposé.

L'analyse des résultats permettra d'orienter l'hypothèse vers un déficit de récupération ou de stockage, avant de prolonger l'exploration par une évaluation plus approfondie. Par contre, une bonne performance à ce test ne permet pas pour autant d'exclure un trouble mnésique, l'outil étant peu sensible à un trouble cognitif léger.

Plusieurs autres tests de screening ont été proposés afin d'améliorer le dépistage des troubles cognitifs légers (185, 186, 187, 188), où le MMSE semble avoir des performances métrologiques médiocres. Ces tests ne bénéficient pas de la même médiatisation que le MMSE dans le monde scientifique international, ils ont une utilisation assez limitée.

II.C.10.) Mini Mental State et Médecine Générale

La nécessité d'un instrument simple, facile à utiliser, rapide et de bonne qualité métrologique explique l'utilisation fréquente du MMSE en médecine générale.

Dans une enquête auprès des médecins du réseau Sentinelles (189) concernant la détection de la MA par le médecin généraliste, 76% d'entre eux utilisaient le MMSE comme questionnaire d'évaluation des fonctions cognitives, seul ou combiné à d'autres test (5 mots de Dubois, Test de l'horloge). Seulement 16% des généralistes utilisaient à la fois un MMSE et une échelle de type IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (190) pour mesurer le degré de perturbation de la vie quotidienne. Les résultats montraient une nette amélioration de cette pratique médicale, car, selon une étude menée en 1994, seulement 19% de médecins généralistes utilisaient un MMSE.

Sur le plan régional, une enquête d'attitude menée en 2000 par C. Thenot dans son travail de thèse (191) révélait que 51% des praticiens lorrains (des 196 qui ont répondu à l'enquête) utilisaient le MMSE ; parmi eux, seulement 31% l'utilisaient souvent ou systématiquement. 26.4% des médecins interrogés ne connaissaient pas le test de Folstein.

Les obstacles empêchant une meilleure diffusion de ce test dans les cabinets des médecins généralistes lorrains étaient :

- *Un temps de passation trop long* - A cet égard des nouvelles échelles d'évaluation ont été proposées (voir ci-dessus), des études affirment même que, dans un contexte de soins primaires, une évaluation cognitive plus rapide, par exemple répéter un nom et une adresse à 5 minutes d'intervalle est aussi instructive qu'un MMSE complet et moins astreignante pour le patient et le médecin.

Il faut aussi garder à l'esprit l'idée que 31% des utilisateurs lorrains du MMSE ont choisi le test pour la rapidité de passation. La pratique répétée du test peut permettre à gagner du temps.

- *Un test de médecine spécialisée* – 14% des médecins sondés le considèrent comme tel, car il est utilisé dans l'examen systématique de la consultation mémoire

- *Des biais culturels et linguistiques* - vu la situation frontalière de la région et les problèmes de traduction littérale des items, ainsi que les normes selon le niveau éducationnels, non connues par les praticiens

- *La susceptibilité des patients* devant des items simples et la confusion avec un test d'évaluation des troubles mentaux.

Parmi les utilisateurs du MMSE, 51% souhaitaient perfectionner leurs connaissances, 64% des non utilisateurs désiraient une formation dans le but de devenir des utilisateurs du test de Folstein.

Ce travail reprend bien les principales raisons de la non utilisation du MMSE par le médecin généralistes. Pour la population médicale étudiée par Tangalos *et al.* (192) une autre raison est que le MMSE a une *valeur faible dans un screening de routine* dans des populations non sélectionnées, il devrait être utilisé pour des personnes à risque pour les troubles cognitifs.

Parmi les rétracteurs de l'utilisation de ce test on dénombre Hein van Hout du Centre for Quality of Care Research, Nijmegen, Pays Bas qui affirme, suite à son étude (193), que le test est inutile en médecine générale tant que le praticien respecte et applique les critères et les recommandations dans le diagnostic des démences.

Fabrigoule *et al.* (194) ont analysé les scores d'une batterie de tests mesurant le déficit cognitif (MMSE, Isaacs Set Test- IST, Benton Visual Retention Test- BVRT et Zazzo's Cancellation Test – ZCT) réalisés par le médecin généraliste, puis par un psychologue expérimenté. Les scores obtenus par le médecin généraliste et par le psychologue ne montraient pas de différence statistique pour deux tests (IST, $p=0.6$; BVRT, $p=0.7$), mais étaient différents statistiquement pour les deux autres tests (MMSE,

$p=0.04$; ZCT $p<0.002$). Ces résultats seront à vérifier par des études ultérieures, portant sur un plus nombre des sujets afin d'éviter des conclusions hâtives quant à l'utilisation appropriée du MMSE par le médecin généraliste.

II.C.11.) Mini Mental State comme test de screening (recommandations)

« Le MMSE est un excellent outil pour le dépistage et le suivi clinique d'un déficit cognitif. Son utilisation simple en fait un test qui mérite de figurer dans l'examen systématique des personnes âgées ou des sujets ayant des lésions cérébrales » affirme Prof. Derouesné au nom des membres du Groupe de Recherche sur les évaluations cognitives (GRECO). En effet, beaucoup d'instances scientifiques et médicales, françaises ou internationales, font confiance au MMSE dans leurs recommandations de bonnes pratiques pour le dépistage efficient des troubles cognitifs.

En France, c'est le MMSE qui est recommandé comme test de screening par l'ANAES (144) dans les recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. « Il permet d'évaluer de façon globale les fonctions cognitives d'un patient. C'est la version consensuelle du MMSE établie par le GRECO qui est utilisée. Le MMSE ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer (accord professionnel). Tout âge et tout niveau socio-culturel confondus, le seuil le plus discriminant est 24 (un score inférieur à 24 est considéré comme anormal) ».

Les recommandations de l'ANAES doivent en France être corrigées selon les résultats de l'étalonnage réalisé chez 2000 sujets normaux par âge, sexe et niveau socio-culturel.

| NSC | 1 pas de CE | 2 CE | 3 Brevet | 4 Bac et + |
|---------------------------------|----------------|---------|-------------|---------------|
| Médiane (C50) | 28 | 28 | 28 | 29 |
| Centile 10 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| Centile 5 Seuil pathologique | 22 | 23 | 25 | 26 |

Figure n° 3. - Normes selon le niveau socio-culturel (NSC) pour les classes d'âge 50 à 79 ans

Après 80 ans de façon grossière : il faut enlever un point à chaque norme.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant les autres tests neuropsychologiques à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer. Deux tests de réalisation simple sont couramment utilisés en pratique. Il s'agit du test de l'horloge et des tests de la fluence verbale (144).

La **Conférence Canadienne de Consensus sur la Démence** recommande, dans le dépistage de la démence, le MMSE comme test psychométrique à effectuer au bureau du médecin, ainsi que les échelles d'évaluation de l'autonomie fonctionnelle, avant de procéder, si nécessaire, à une série d'évaluation dans le temps pour établir et confirmer le diagnostic (195).

L'**American Academy of Family Physician** cite le MMSE en premier lieu et comme étant le plus utilisé par les médecins généralistes américains dans l'évaluation initiale du patient suspect de démence et établit un algorithme d'évaluation de ces patients basé sur les scores MMSE (196).

The Merck Manual of Geriatrics donne le MMSE comme test d'évaluation cognitive de référence chez les personnes âgées, en précisant que le niveau éducationnel et l'âge influencent les scores MMSE et proposant comme normes : pour une personne âgée de 85 ans avec 0 à 4 ans d'éducation un score MMSE de 20, avec 9 à 12 ans d'éducation un score MMSE de 26, avec plus de 12 ans d'éducation un score MMSE de 28 (197).

Constatant que près de 40% des insuffisants cardiaques très âgés ont des troubles des fonctions supérieures, la **Société Française de Cardiologie** recommandait déjà en 2004 (198) le MMSE comme un test simple, rapide et standardisé de détection des troubles des fonctions supérieures. La justification de la recommandation d'utiliser le MMSE chez le patient âgé insuffisant cardiaque est fondée sur : la nécessité d'apprécier la valeur des informations anamnestiques en regard des troubles de la mémoire et l'absence de plainte fonctionnelle chez un patient anosognosique ; l'impossibilité de repérer les altérations cognitives légères lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique usuel. La valeur seuil est donnée à 25+/- 5 et la variabilité avec l'âge et le niveau socio-éducatif du patient est à prendre en compte. Un score MMSE inférieur à 24 justifie la réalisation d'une évaluation complémentaire, en particulier neuropsychologique en milieu spécialisé. La recommandation est renforcée en considérant le dépistage et l'évaluation des troubles cognitifs des patients âgés insuffisants cardiaques comme étant « impérative, car ils peuvent gêner non seulement la fiabilité de l'anamnèse mais aussi la compréhension des conseils et l'observance thérapeutique ».

La réalisation systématique annuelle d'un MMSE est conseillée par la Haute Autorité de Santé depuis 2005 pour apprécier le risque de démence chez le patient âgé hypertendu (199).

Les médecins généralistes et les spécialistes (neurologues, gériatres, psychiatres, cardiologues) s'intéressent ainsi de plus en plus au dépistage des troubles cognitifs chez les personnes âgées, le plus précocement possible, et ils sont conseillés, à ce propos, d'utiliser le MMSE. Une très bonne connaissance du test de Folstein et de ses consignes de passation constitue la condition *sine qua non* de l'obtention des résultats fiables et exploitables.

II. D.) NECESSITE D'UN DEPISTAGE PRECOCE DES TROUBLES COGNITIFS

Dans leur communication faite aux « 9-èmes Journées Francophones sur la Maladie d'Alzheimer et les Troubles Apparentés » (novembre 2007), H. Amieva, M. Le Goff et J.F. Dartigues (PAQUID) retracent l'histoire naturelle du déclin cognitif des 14 ans précédant le diagnostique de la Maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent qu'à la ligne de base, les sujets futurs Alzheimer avaient des niveaux de performances plus bas que les témoins, dont 1.4 points en moins au MMSE. Les trois années précédant le diagnostique, le déclin des futurs Alzheimer s'accélère. Une autre constatation est le fait que le diagnostic est fait à un stade déjà modéré (MMSE=18), légèrement plus bas que la moyenne nationale (MMSE=20).

Cette période de déclin cognitif de transition entre le vieillissement normal et la démence doit être ciblée par une évaluation cognitive adéquate et représenter, éventuellement, la période du début de la thérapeutique.

Tout retard pris à l'initiation du traitement ne se rattrape pas et aucun argument ne montre un épuisement de l'effet thérapeutique. Ainsi, tout retard ou défaut de diagnostic est une perte de chance pour le malade.

Brookmeyer *et al.* montrent dans leur étude publiée en 2007 (200) que retarder le début de la maladie de 2 ans diminuerait la prévalence mondiale de 22.8 millions de cas. Une intervention thérapeutique qui retarderait la progression de la maladie de 2 ans sans effet sur le début de la maladie aboutirait à une augmentation de la prévalence de 5.2 millions des cas, du fait du nombre plus important des cas débutants. Si le début de la maladie est retardé d'un an et que la progression de la maladie est retardée d'un an, alors il y aurait 9.2 millions de cas en moins au niveau mondial, notamment aux stades les plus sévères. Ainsi, des interventions d'amplitude modeste peuvent avoir un effet significatif sur la prévalence de la maladie, et donc son poids sur la société.

La majorité des médecins généralistes interrogés par le Réseau Sentinelles trouvaient le diagnostic précoce de la MA utile. En Europe, les opinions sont plus divisées : aux Pays Bas, en Belgique, Suède, Norvège ou Danemark, les généralistes sont en faveur d'un diagnostic précoce, en Grande Bretagne, en revanche, la moitié de généralistes le trouvent inutile.

Lors d'une étude de faisabilité sur le repérage des troubles cognitifs en médecine générale en Limousin (mai 2007) (201), les praticiens évoquaient comme raisons au retard du diagnostic de démence la peur de choquer le patient ou la famille ou, encore, la peur d'un effet néfaste de l'annonce du diagnostic sur la maladie ; d'ailleurs, seulement 50% des sujets dépistés positifs ont bénéficié de la proposition d'une action véritable. L'explication peut être trouvée dans le refus de la consultation spécialisée par le patient, la minimisation du problème par le médecin, le report de la décision pour des raisons diverses, des difficultés de mise en place d'une stratégie globale incluant des soutiens familiaux et des aides sociales.

Sachant qu'en France le délai moyen s'écoulant entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 24 mois (derrière l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et Pologne), l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) recommande dans son expertise (202) la sensibilisation des médecins au diagnostic de la MA, la définition d'un protocole permettant aux médecins généralistes de faire un

premier bilan, dans les meilleurs délais, à l'aide d'outils adaptés et rapides. Le MMSE pour apprécier la détérioration cognitive, l'épreuve des 5 mots pour évaluer le déficit mnésique et le IADL pour définir le retentissement sur la vie quotidienne sont proposés pour faire partie de ce protocole qui reste à valider.

Le rapport de la *Commission nationale chargée de l'élaboration de propositions pour un plan national concernant la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées* présidée par M. le Prof. Ménard, et remis au Président de la République en novembre 2007 se base sur ces constatations et recommande la prise des mesures d'information du grand public et de sensibilisation des professionnels de santé sur la reconnaissance des symptômes et l'organisation du système des prises en charge.

III.) METHODOLOGIE

1. HYPOTHESES DE TRAVAIL

Les recommandations de la **Haute Autorité de Santé (2005)** sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle conseillent :

« ...une évaluation de la fonction cognitive chez l'hypertendu de plus de 75 ans au moyen d'une échelle MMSE en raison du risque de survenue de démence et afin d'évaluer le risque de mauvaise observance du traitement. En cas de score < 24 au MMSE il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste. » (199).

Cette recommandation semble indiquer que :

- La réalisation d'une échelle MMSE, sans notion de répétition de cet examen ultérieurement, permet d'évaluer la fonction cognitive des patients hypertendus de plus de 75 ans ;
- Le seuil de détection des troubles cognitifs, fixé à 24, indique le seuil en deçà duquel le diagnostic de démence est très probable, mais que toute valeur supérieure ne demande pas d'attention particulière ;
- La réalisation du MMSE n'est conseillée que chez les patients hypertendus de plus de 75 ans.

Nous estimons que cette insertion dans les recommandations est mal formulée et trop succincte pour les raisons suivantes :

- La réalisation d'une seule échelle MMSE sans notion de répétition de l'examen dans le temps nous paraît trop limitée pour évaluer la fonction cognitive.
- Si la découverte d'un score MMSE inférieur à 24 chez un patient est fortement prédictrice de démence, il apparaît précieux de détecter plus tôt des états pré dementiels ou des MCI afin de proposer une prise en charge précoce ;
- Si l'âge de plus de 75 ans, retenu par la HAS, correspond à un âge à partir duquel le diagnostic de démence est plus fréquent, il est intéressant de dépister des déficits cognitifs à un âge moins avancé ;

L'objectif de ce travail est de montrer qu'en pratiquant un MMSE chez les seuls patients hypertendus de plus de 75 ans, sans le répéter, comme le recommande la HAS, et en acceptant le seuil arbitraire de 24, comme seuil de probabilité de démence, on risque d'occulter des difficultés mnésiques débutantes chez un certain nombre de sujets, notamment ceux ayant des scores compris entre 24 et 26 et ceux qui sont âgés de 60 à 75 ans.

Nos hypothèses sont les suivantes :

- 1) La réalisation d'un seul MMSE sans répéter périodiquement le test, n'est pas adaptée au dépistage systématique des troubles cognitifs débutants ;

- 2) Les patients présentant des troubles cognitifs débutants n'ont pas toujours un score de MMSE inférieur à 24.
- 3) La plainte mnésique exprimée par le patient doit être prise au sérieux et doit conduire à la réalisation d'une batterie de tests complétant le MMSE ;
- 4) Il existe une variabilité de la cotation des différents items MMSE suivant que celui-ci est réalisé le médecin traitant ou par le neuropsychologue ;
- 5) Une population hypertendue présentant des plaintes mnésiques et adressée à un centre de mémoire par le médecin traitant présente des caractéristiques différentes d'une population hypertendue présentant des plaintes mnésiques, mais consultant spontanément un centre de mémoire.

A partir de la population de l'étude **ADELAHYDE** nous sommes intéressés particulièrement au MMSE dont la réalisation était systématique, aux autres batteries de tests cognitifs et à la quantification de la plainte mnésique à partir du test de Mac Nair. .

Afin de vérifier nos hypothèses de travail, nous étudierons :

Pour la 1^{ère} hypothèse :

- la relation entre les résultats MMSE et le score composite mémoire (score réalisé à partir du Grober-Buschke, test neuropsychologique spécifique) ;
- l'influence sur le MMSE de l'âge, du sexe, du niveau d'étude, de la situation familiale, de l'activité sociale (mesurée par un score social) et de l'humeur (mesurée par GDS - échelle de dépression) ;

Pour la 2^{ème} hypothèse :

- la relation entre les scores « extrêmes » du MMSE dans l'étude (28-30 et 24-26) et le score composite mémoire ;

Pour la 3^{ème} hypothèse :

- la relation entre la plainte mnésique et les troubles cognitifs observés chez les patients de l'étude ADELAHYDE ;
- la pertinence de l'échelle Mac Nair dans l'appréciation de la sévérité du trouble cognitif: la relation entre Mac Nair et MMSE, Mac Nair et GDS, score composite Mac Nair-MMSE et les scores composites mémoire ;

Pour la 4^{ème} hypothèse :

- la relation entre le MMSE réalisé par le médecin traitant et le MMSE réalisé par le psychologue ;
- les items MMSE perturbés dans les tests réalisés par le médecin traitant et dans ceux réalisés par le psychologue pour le même patient et les fonctions globalement touchées (orientation, apprentissage, attention et calcul, rappel, langage, praxie) ;
- les items MMSE le plus précocement touchés chez les patients âgés hypertendus, possibles indicateurs du début du déclin cognitif ;

Pour la 5^{ème} hypothèse :

- les caractéristiques de deux populations dont le mode de recrutement a été différent : une population recrutée par le médecin généraliste et une population recrutée par voie de presse. Ces deux populations seront comparées pour les scores aux tests (MMSE, Mac Nair, GDS, MMSE / Scores composites mémoire, MMSE / GDS), l'âge, le sexe, le niveau d'études, le statut marital et l'intégration sociale.

Le test MMSE réalisé par le psychologue est considéré comme le test étalon.

2. MATERIEL ET METHODE

POPULATION :

L'étude transversale ADELAHYDE (Analyse des Déterminants génétiques et environnementaux de la Leucoaraiose dans une population de sujets Agés Hypertendus présentant des troubles cognitifs Débutants) a été réalisée par le CIC-Inserm de Nancy (Centre d'Investigations Cliniques), entre septembre 2004 et juillet 2006. Cette étude a inclus 377 patients, recrutés soit par le médecin traitant soit par voie de presse sur les critères suivants : âge compris entre 60 et 85 ans, présentant une HTA depuis plus d'un an traitée et stabilisée, émettant des plaintes mnésiques. Le score au MMSE devait être supérieur à 24 pour le niveau d'études primaires, à 26 pour le niveau d'études secondaires ou supérieures, afin de ne pas inclure les patients déments.

23 sujets n'ont pas pu être inclus dans l'étude suite à l'appel au *Center Call* et 151 patients convoqués au CIC n'ont pas pu être inclus à l'issue de la réalisation d'une batterie de tests cognitifs, essentiellement en raison d'états dépressifs.

METHODE :

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS V9.1 (SAS software, Cary, NC, USA). Le seuil de signification bilatéral a été fixé à 0.05.

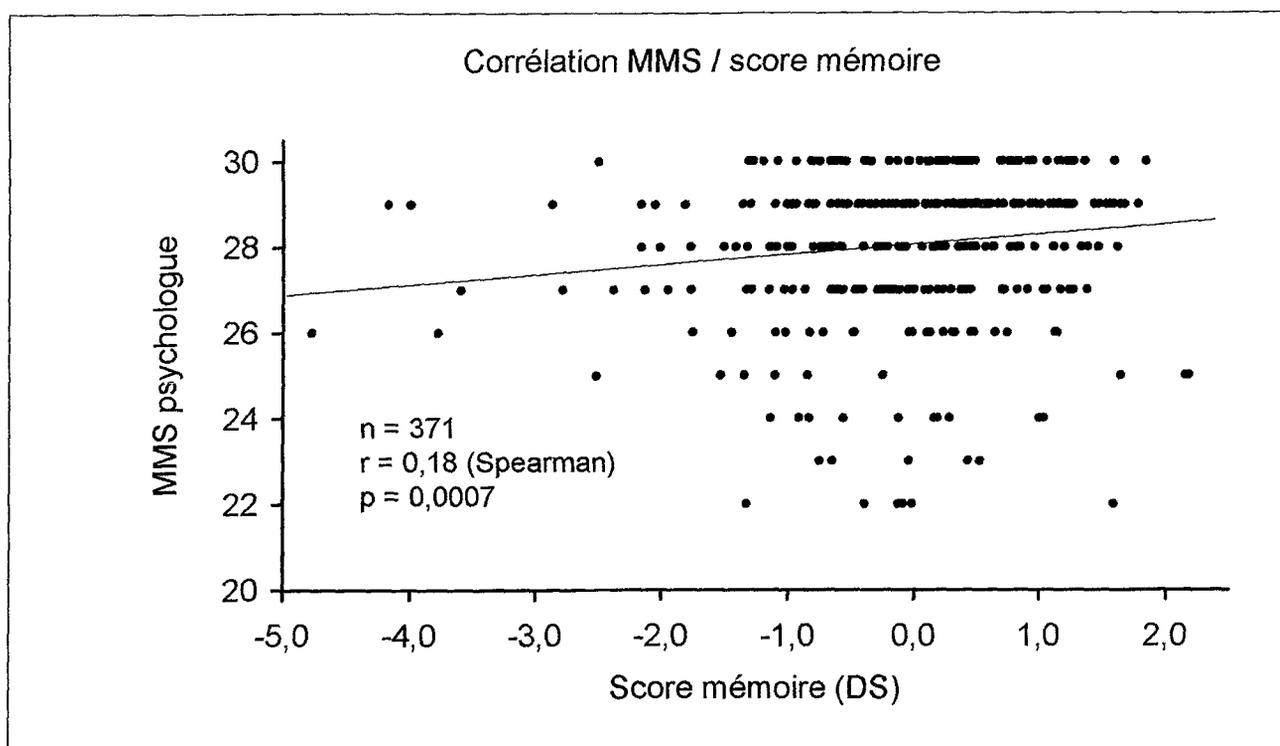
L'analyse des fréquences a été effectuée à l'aide du test du Chi-2. Pour pallier les éventuels défauts de normalité et la nature semi-quantitative de certaines variables (MMSE, GDS), les comparaisons de moyennes et les corrélations ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques : tests de Mann-Whitney (séries groupées, 2 groupes), de Kruskal-Wallis (séries groupées, plus de 2 groupes) et de Wilcoxon (séries appariées), corrélation de Spearman.

IV.) RESULTATS

1. LE MMSE N'EST PAS UN TEST DE DEPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS DEBUTANTS

Nous avons étudié la corrélation entre le MMSE réalisé par le psychologue et un score mémoire dérivé des items du test Grober-Buschke, test neuropsychologique spécialisé pour la mise en évidence des troubles cognitifs.

Corrélation MMSE psychologue - score mémoire (Grober-Buschke)

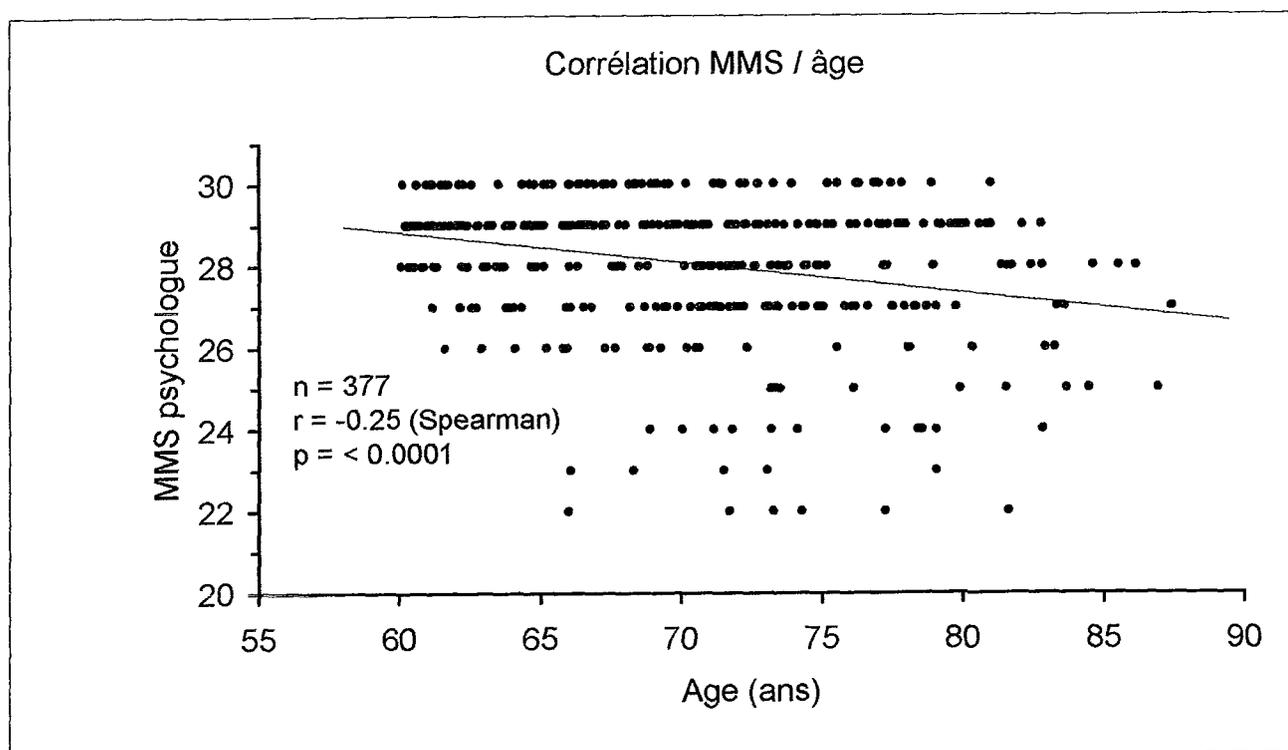


Il existe une **corrélation** entre le **score MMSE** et le **score mémoire**, mais elle est **faible** ($r=0.18$).

Influences sur le score MMSE

Nous avons étudié la variabilité du score MMSE réalisé par le psychologue en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'étude, de la situation familiale et du score social, facteurs de risque démontrés pour les troubles cognitifs et, en ce qui concerne l'âge et le niveau éducationnel, facteurs d'influence sur le score MMSE.

- **Relation du MMSE avec l'âge**



Une **corrélation** entre le **score MMSE** et l'**âge** peut être mise en évidence, mais elle est limitée par le biais de sélection des sujets ADELAHYDE (âge de sélection compris entre 60 et 85 ans).

Patients de 60 à 74 ans inclus

Nous avons analysé un segment de population présent dans l'étude ADELAHYDE, mais ignoré par les recommandations HAS concernant la prise en charge des troubles cognitifs chez le patient hypertendu. Il s'agit des patients âgés de 60 à 74 ans inclus pour lesquels nous avons relevé les caractéristiques communes (âge, sexe, niveau éducationnel) et leurs scores composites de la mémoire et MMSE.

Nous remarquons une légère prédominance féminine et un niveau éducationnel prédominant élevé chez ces sujets. Le score MMSE est majoritairement élevé, mais, parmi ceux qui ont ce score dans la fourchette basse prévue par l'étude (24-26), on dénombre 7 sujets qui ont des scores composites mémoire inférieurs à moins une déviation standard.

- **Relation du MMSE avec le sexe**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|----------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| Masculin | 173 | 28.1 | 1.7 | 29.0 | 22 | 30 |
| Féminin | 204 | 28.0 | 1.8 | 28.5 | 22 | 30 |
| Total | 377 | 28.1 | 1.8 | 29.0 | 22 | 30 |

Test de Mann-Whitney : $p = 0.89$

Il n'y a pas de relation entre le score MMSE et le sexe des sujets, tandis que le score mémoire composite et le sexe sont significativement corrélés (voir annexe).

- **Relation du MMSE avec le niveau d'étude**

Le score MMSE augmente progressivement avec le niveau d'études (voir annexe).

Regroupement (2 classes)

| | N | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|-----------------------------------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| Etudes primaires | 137 | 27.4 | 2.0 | 28.0 | 22 | 30 |
| Etudes secondaires ou supérieures | 239 | 28.4 | 1.5 | 29.0 | 22 | 30 |
| Total | 376 | 28.1 | 1.8 | 28.5 | 22 | 30 |

Test de Mann-Whitney : $p < 0.0001$

Le regroupement des études en deux grandes classes confirme le score plus élevé chez les sujets qui ont des études secondaires ou supérieures.

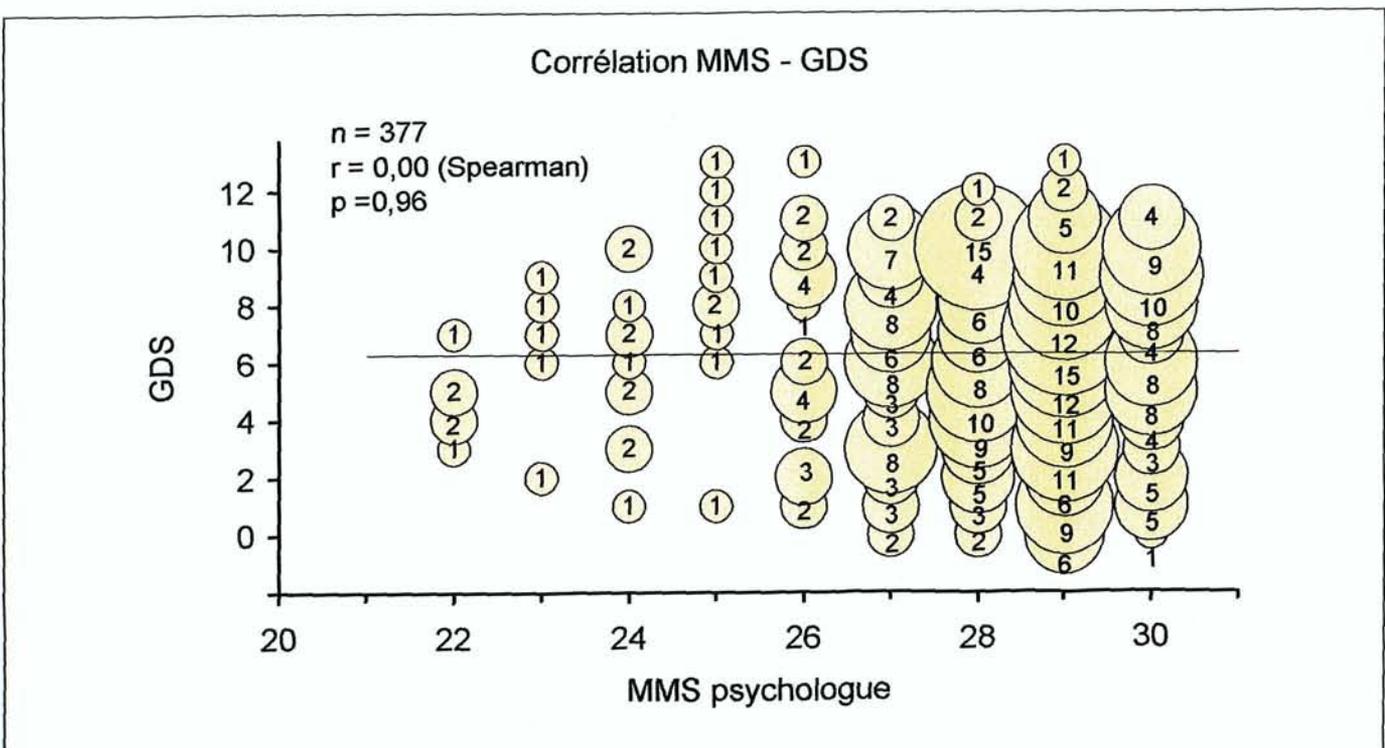
- **Relation du MMSE avec la situation familiale**

Cette analyse de variance classique met en évidence une **différence significative** entre les scores **MMSE** des **veufs** par rapport aux autres catégories de population, le regroupement des sujets selon le mode de vie en deux classes (accompagnée ou solitaire) efface cette différence de score MMSE (voir annexe).

- **Relation du MMSE avec le score social**

L'activité sociale des sujets ADELAHYDE a été appréciée à l'aide d'un « score social », regroupant des items qui explorent la fréquence du soutien (voir annexe). Selon l'analyse statistique, il y a seulement 4% de variation commune entre le **MMSE** et le **score social**, donc **pas de corrélation** statistiquement significative.

- **Corrélation MMSE / GDS**



L'analyse des résultats des sujets ADELAHYDE ne montre **pas de corrélation** entre les scores des 2 tests qui explorent : l'un les capacités cognitives (**MMSE**), l'autre – l'humeur (**GDS**).

2. La valeur seuil du score MMSE de 24 occulte les troubles cognitifs débutants

La relation entre MMSE extrêmes - MMSE considéré comme normal (28-30) et limite inférieure dans l'étude (24-26)- et score mémoire a été étudiée en comparant les moyennes des scores composites correspondants.

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|------------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MMSE 28-30 | 264 | 0,09 | 0,93 | 0,20 | -4,16 | 1,84 |
| MMSE ≤ 26 | 54 | -0,27 | 1,25 | -0,11 | -4,77 | 2,18 |

Test de Mann-Whitney : $p = 0,015$

Il y a une **différence significative** entre les **moyennes** des 2 scores MMSE (intervalle de confiance moyenne \pm 2 déviations standard : 0.1 ± 1.8 , 0.3 ± 1.3).

La conclusion des tests psychométriques était que 164 sujets présentaient des troubles cognitifs (des 377 participants à l'étude) dont 17 dans la tranche de scores MMSE de 24 à 26 (26 sujets).

3. La plainte mnésique doit être prise en sérieux par le médecin traitant

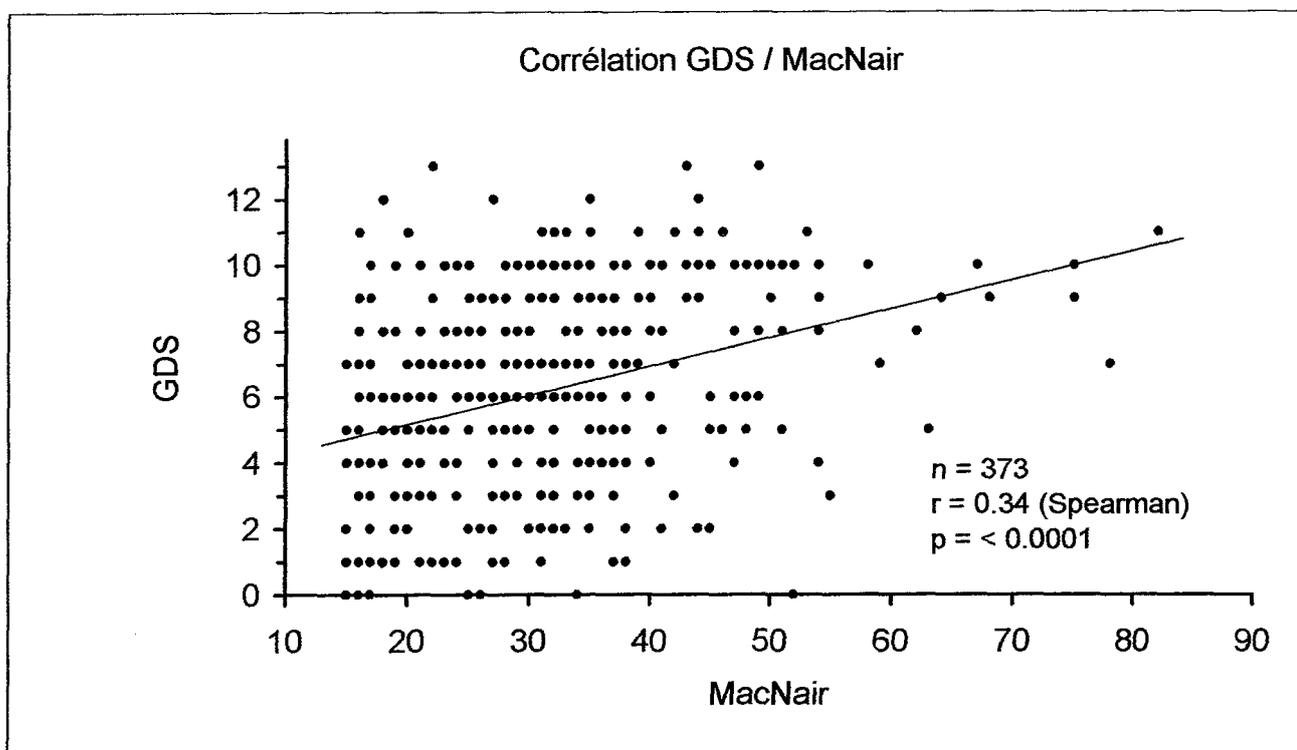
La totalité des sujets ADELAHYDE présentaient une plainte mnésique (critère d'inclusion), la batterie de tests psychométriques a mis en évidence des troubles cognitifs chez 43% d'entre eux. Cette plainte mnésique était quantifiée par l'échelle de Mac Nair.

Afin d'évaluer la pertinence de l'échelle Mac Nair dans l'appréciation de la sévérité du trouble cognitif, nous nous sommes intéressées à une éventuelle corrélation entre le score MMSE et celui du Mac Nair (dans une comparaison des scores MMSE et Mac Nair, le Mac Nair le plus perturbé correspond au

MMSE le plus perturbé?) et à la possibilité de réaliser un score composite reflétant le trouble cognitif et la plainte subjective le concernant (MMSE seul a autant de valeur que le MMSE combiné au Mac Nair?).

Selon les tests statistiques réalisés, il n'y a pas de corrélation entre le score MMSE et le score Mac Nair (voir annexe) et, comme ces deux valeurs sont indépendantes, un score composite n'apporte pas plus de renseignements que les deux tests appliqués séparément : un score composite MMSE psychologue / Mac Nair a été calculé par analyse en composantes principales. Le score composite est déterminé après standardisation des scores MMSE et Mac Nair. Ces valeurs standardisées, de moyenne 0 et d'écart type 1, s'avèrent indépendantes (non corrélées) chez les sujets de l'étude : elles pèsent le même poids dans la constitution du score. En conséquence, la corrélation du score MMSE/Mac Nair avec le score mémoire est fournie à titre indicatif, sa valeur étant intermédiaire entre celles obtenues respectivement avec le score MMSE et le score de Mac Nair séparément.

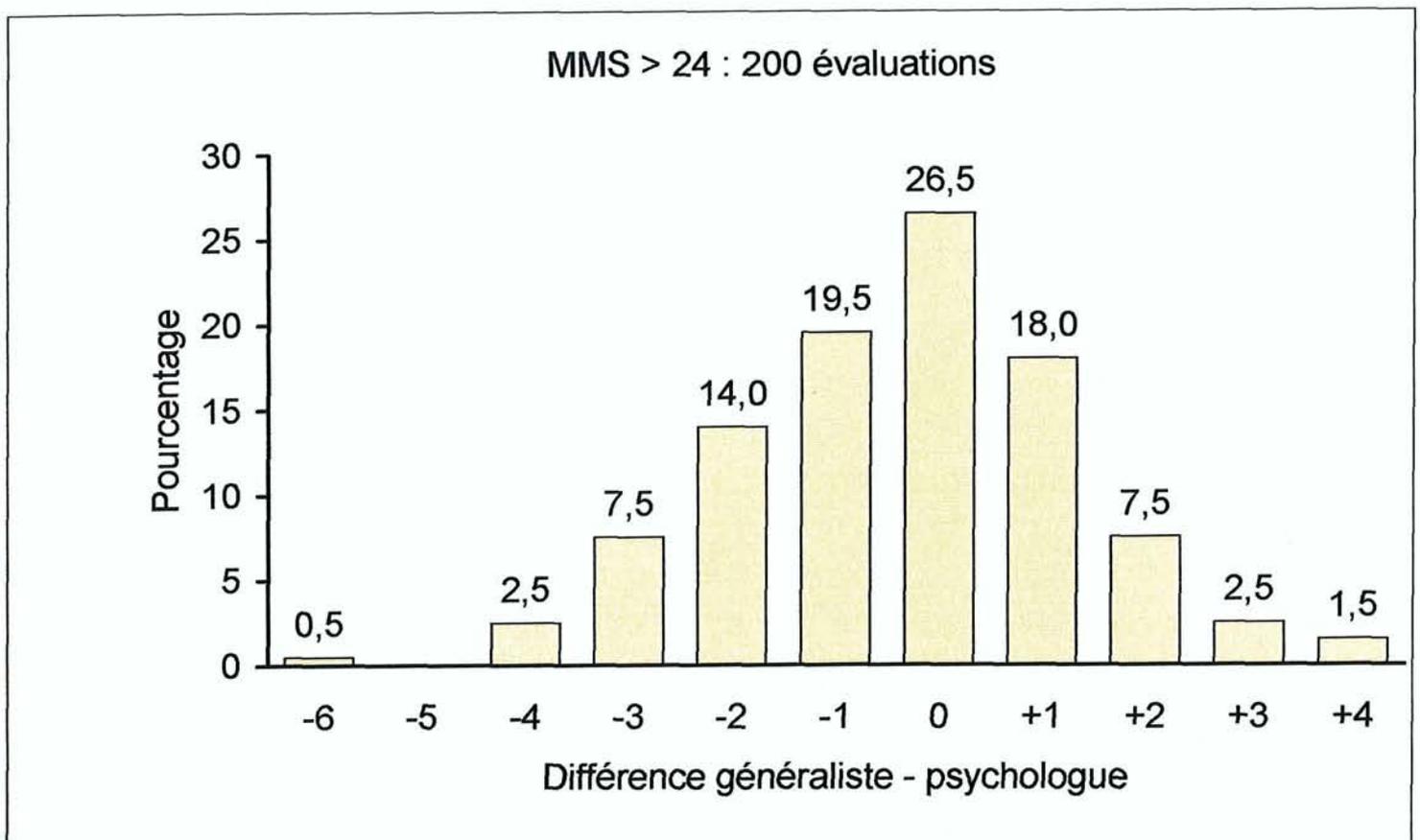
Les scores de l'échelle de la plainte mnésique sont, en revanche, statistiquement corrélés à ceux de l'échelle de l'humeur dépressive, la GDS.



4. Il existe des différences de cotation sur le score MMSE réalisé par le généraliste et par le psychologue

Nous avons voulu savoir en quelle mesure le score MMSE dépend du professionnel qui fait passer le test, ainsi, pour les patients ayant un score MMSE supérieur à 24, le MMSE réalisé par le médecin traitant est-il fiable ?

MMSE psychologue > 24 - Différence entre généraliste et psychologue



Moyenne : $-0,4 \pm 1,7$

Test de Wilcoxon sur séries appariées : $p = 0,002$

Les 2 scores sont corrélés, mais il existe des discordances ; 2/3 des réponses sont concordantes à 1 item près, mais surtout, 1/3 des réponses sont non concordantes. Il n'y a pas de déviation systématique (les erreurs se font en moins, mais aussi en plus).

MMSE psychologue > 24 - Corrélation entre généraliste et psychologue

| Psychologue Généraliste | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | Total |
|----------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| 24 | 3 1,5% | 3 1,5% | 4 2,0% | 1 0,5% | 0 | 1 0,5% | 12 6,0% |
| 25 | 0 | 2 1,0% | 3 1,5% | 2 1,0% | 3 1,5% | 0 | 10 5,0% |
| 26 | 1 0,5% | 2 1,0% | 4 2,0% | 4 2,0% | 4 2,0% | 1 0,5% | 16 8,0% |
| 27 | 2 1,0% | 4 2,0% | 12 6,0% | 6 3,0% | 11 5,5% | 5 2,5% | 40 20,0% |
| 28 | 0 | 6 3,0% | 6 3,0% | 15 7,5% | 12 6,0% | 7 3,5% | 46 23,0% |
| 29 | 2 1,0% | 1 0,5% | 6 3,0% | 12 6,0% | 12 6,0% | 12 6,0% | 45 22,5% |
| 30 | 0 | 1 0,5% | 4 2,0% | 1 0,5% | 13 6,5% | 12 6,0% | 31 15,5% |
| Total | 8 4,0% | 19 9,5% | 39 19,5% | 41 20,5% | 55 27,5% | 38 19,0% | 200 100,0% |

Score généraliste :

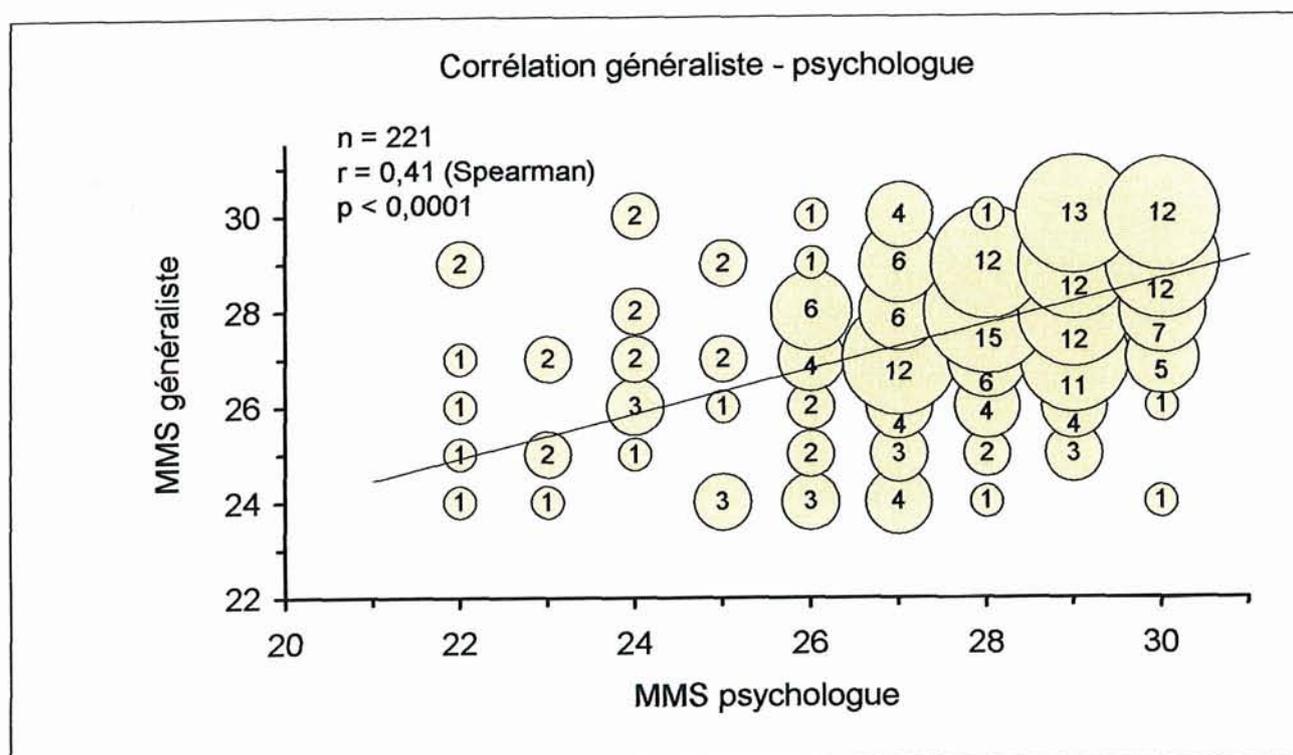
- < psychologue : 44,0%
- = psychologue : 26,5% (grisé)
- > psychologue : 29,5%

Corrélation

$r = 0.39$ (Spearman)

$p < 0.0001$

Ensemble des MMSE - Corrélation entre généraliste et psychologue



Il existe une **corrélation** entre les scores MMSE du **généraliste** et du **psychologue**, mais elle est d'intensité **modérée** ; r^2 , la partie de variance commune est à 16%. Même quand ces scores concordent, nous le verrons plus tard, les items perturbés peuvent être différents.

MMSE généraliste / psychologue - Divergences observées à scores identiques

Nous avons vu antérieurement qu'il existe une corrélation faible entre les résultats du MMSE réalisé par le psychologue et ceux du MMSE réalisé par le médecin traitant. Même aux scores MMSE identiques, les items perturbés peuvent être différents d'un examinateur à l'autre.

Les divergences ont été recherchées chez les 40 patients présentant un score MMSE estimé de manière identique par le généraliste et le psychologue. Les scores vont de 26 à 29, 30 étant la note maximale (aucun item perturbé).

Les résultats ont été présentés en nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé selon l'un et/ou l'autre des 2 évaluateurs :

- selon le score MMSE

- pour l'ensemble des 40 patients.

Nous avons réalisé un regroupement des items MMSE selon la dimension cognitive explorée, dans l'ordre d'apparition dans le test (O1-O10 orientation, A 11-13 apprentissage, AC14-18 attention et calcul, R19-21 rappel, L22-29 langage, P30 praxie) afin d'analyser la persistance éventuelle des divergences d'appréciation au niveau de la dimension cognitive.

- **Dimension 1 : orientation**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|--------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | MMSE = 26 (2 patients) | MMSE = 27 (12 patients) | MMSE = 28 (14 patients) | MMSE = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 2 | 0/0 | 1/1 | 2/2 | 1/1 | 4/4 |
| Item 3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 4 | 0/0 | 3/3 | 5/5 | 0/0 | 8/8 |
| Item 5 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 1/1 |
| Item 6 | 0/0 | 2/2 | 1/1 | 0/0 | 3/3 |
| Item 7 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 1/1 |
| Item 8 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 9 | 0/0 | 2/2 | 1/1 | 0/0 | 3/3 |
| Item 10 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Dimension (O1-O10) | 0/0 | 7/7 | 5/7 | 2/2 | 14/16 |

Le plus grand nombre de **discordances** s'observe pour **l'item 4** (le jour du mois) pour les scores situés au milieu de la fourchette MMSE 26-30. Le volet **Orientation** est touché assez régulièrement, dans la plupart des cas, il s'agit de **divergences** de réponse, la réponse semble connue, mais pas reproduite de façon correcte devant les 2 examinateurs.

- **Dimension 2 : apprentissage**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | MMSE = 26 (2 patients) | MMSE = 27 (12 patients) | MMSE = 28 (14 patients) | MMSE = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 11 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 12 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 13 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Dimension (A11-A13) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

Il n'y a **pas de divergences** de notation des items concernant l'**apprentissage** car ces items, ainsi que le volet Apprentissage ne sont jamais touchés dans la population analysée.

- **Dimension 3 : attention et calcul**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|-----------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | MMSE = 26 (2 patients) | MMSE = 27 (12 patients) | MMSE = 28 (14 patients) | MMSE = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 14 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 1/1 |
| Item 15 | 1/2 | 6/8 | 3/4 | 0/0 | 10/14 |
| Item 16 | 0/1 | 2/2 | 2/2 | 0/0 | 4/5 |
| Item 17 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 0/0 | 6/6 |
| Item 18 | 1/2 | 2/4 | 1/2 | 1/1 | 5/9 |
| Dimension (AC14-AC30) | 0/2 | 4/9 | 2/5 | 1/1 | 7/17 |

Le plus grand nombre de **discordances** est observé après la **première soustraction**. Dans l'ensemble, le volet **Attention-calcul** du MMSE est touché souvent dans ce segment des **scores MMSE** identiques MG-Psychologue, et, souvent, les résultats des deux examinateurs **concordent**.

- **Dimension 4 : rappel**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|-------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| | MMS = 26 (2 patients) | MMS = 27 (12 patients) | MMS = 28 (14 patients) | MMS = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 19 | 2/2 | 2/2 | 3/3 | 1/1 | 8/8 |
| Item 20 | 1/1 | 1/4 | 4/5 | 1/1 | 7/11 |
| Item 21 | 1/1 | 5/8 | 5/9 | 5/1 | 16/24 |
| Dimension (R19- R21) | 1/2 | 3/9 | 4/11 | 3/6 | 11/28 |

Le **premier mot du rappel** est systématiquement sujet de **divergence** de notation : les sujets répondent bien chez un examinateur et de façon erronée chez l'autre, que ce soit le médecin généraliste ou le psychologue.

Pour le **deuxième et le troisième mot à rappeler**, le nombre de **discordances** croît avec l'ordre de présentation des mots. A remarquer par ailleurs que, dans le cas du **21^{ème} item** et de la dimension dans son ensemble, il existe plus de **concordances**, conférant plus de spécificité de l'item, respectivement de la dimension analysés.

- **Dimension 5 : langage**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|-------------------------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| | MMSE = 26 (2 patients) | MMSE = 27 (12 patients) | MMSE = 28 (14 patients) | MMSE = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 22 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 23 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 24 | 2/2 | 3/10 | 5/6 | 5/7 | 15/25 |
| Item 25 | 0/0 | 1/1 | 3/3 | 0/0 | 4/4 |
| Item 26 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 27 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Item 28 | 0/0 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 3/3 |
| Item 29 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 1/1 |
| Dimension (L22- L29) | 2/2 | 3/10 | 6/8 | 4/7 | 15/27 |

L'**item** le plus **perturbé** est le n° **24** (répéter "pas de MAIS, de SI ni de ET"), avec "seulement" 60% de discordances entre les évaluateurs. Les trois autres items perturbés (n°**25**, **28**, **29**) sont sujets aux

discordances de notation. Le volet **Langage** est touché régulièrement, et les réponses sont souvent **concordantes**.

- **Dimension 6 : praxies constructives**

| | Nombre de divergences / nombre de patients avec item perturbé | | | | |
|-----------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | MMSE = 26 (2 patients) | MMSE = 27 (12 patients) | MMSE = 28 (14 patients) | MMSE = 29 (12 patients) | Total (40 patients) |
| Item 30 | 0/0 | 3/4 | 2/2 | 2/2 | 7/8 |
| Dimension (P30) | 0/0 | 3/4 | 2/2 | 2/2 | 7/8 |

L'item 30 n'est pas souvent touché et, quand c'est le cas, il est l'objet de **discordance** de notation des différents examinateurs, le rendant peu spécifique pour apprécier un vrai déficit cognitif dans les conditions données.

4'. Les items MMSE, objet de divergence de notation, n'ont pas de force prédictive de trouble cognitif dans notre étude

Nous avons voulu voir quels items MMSE sont perturbés le plus précocement dans cette population hypertendue et s'ils sont corrélés à un déficit cognitif. Nous avons ainsi étudié les items MMSE et les « dimensions » MMSE décrites antérieurement, touchés chez les patients ayant les scores composites mémoire 50 les plus bas/ 50 les plus hauts.

Les items MMSE perturbés ont été analysés chez les 25 scores mémoires les plus altérés et les 25 plus performants dans chacun des 2 sexes, pour prendre en compte de la différence de score mémoire très significative observée entre hommes et femmes. Les résultats sont présentés tous sexes confondus.

La description par items a été complétée par un regroupement par dimension cognitive affectée-attention, orientation, ... (notée « dimension »). Les chiffres présentés pour la dimension correspondent au nombre de patients avec au moins un item perturbé. Compte tenu des effectifs généralement très faibles, les pourcentages et probabilités n'ont pas été calculés, faute de précision pour les premiers et de signification pour les seconds.

- **Dimension 1 : orientation**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 1 | 0 | 2 | 2 |
| Item 2 | 3 | 0 | 3 |
| Item 3 | 0 | 0 | 0 |
| Item 4 | 2 | 2 | 4 |
| Item 5 | 0 | 2 | 2 |
| Item 6 | 4 | 3 | 7 |
| Item 7 | 0 | 0 | 0 |
| Item 8 | 2 | 1 | 3 |
| Item 9 | 5 | 4 | 9 |
| Item 10 | 3 | 0 | 3 |
| Dimension (O1- O10) | 16 | 12 | 28 |

Il n'existe **pas de différence** entre les groupes en ce qui concerne la **localisation temporelle** (5 vs 6). Les réponses concernant la **localisation spatiale** sont **meilleures** dans le groupe des **scores élevés** (8 vs 14). Le volet Orientation est souvent touché.

- **Dimension 2 : apprentissage**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 11 | 0 | 0 | 0 |
| Item 12 | 0 | 0 | 0 |
| Item 13 | 0 | 0 | 0 |
| Dimension (A11-A13) | 0 | 0 | 0 |

Il n'existe pas de perturbation de l'apprentissage chez ces patients.

- **Dimension 3 : attention et calcul**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 14 | 1 | 2 | 3 |
| Item 15 | 12 | 9 | 21 |
| Item 16 | 8 | 4 | 12 |
| Item 17 | 8 | 3 | 11 |
| Item 18 | 10 | 6 | 16 |
| Dimension (AC14- AC18) | 18 | 13 | 31 |

Globalement, les réponses sont **meilleures** pour les **scores élevés**, principalement à partir de la 3ème soustraction.

- **Dimension 4 : rappel**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 19 | 5 | 3 | 8 |
| Item 20 | 10 | 2 | 12 |
| Item 21 | 14 | 11 | 25 |
| Dimension (R19- R21) | 20 | 12 | 32 |

Le rappel à distance est meilleur pour les scores élevés. Le **3-ème mot à rappeler** est systématiquement **sujet d'erreur** pour l'ensemble des cas analysés.

- **Dimension 5 : langage**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 22 | 0 | 0 | 0 |
| Item 23 | 0 | 0 | 0 |
| Item 24 | 26 | 31 | 57 |
| Item 25 | 6 | 1 | 7 |
| Item 26 | 0 | 0 | 0 |
| Item 27 | 0 | 0 | 0 |
| Item 28 | 0 | 0 | 0 |
| Item 29 | 1 | 0 | 1 |
| Dimension (L22- L29) | 30 | 32 | 62 |

Il n'existe **pas de différence globale** entre les 2 groupes. **L'item 24** est le plus souvent **perturbé**, mais dans une mesure comparativement égale pour les 2 groupes.

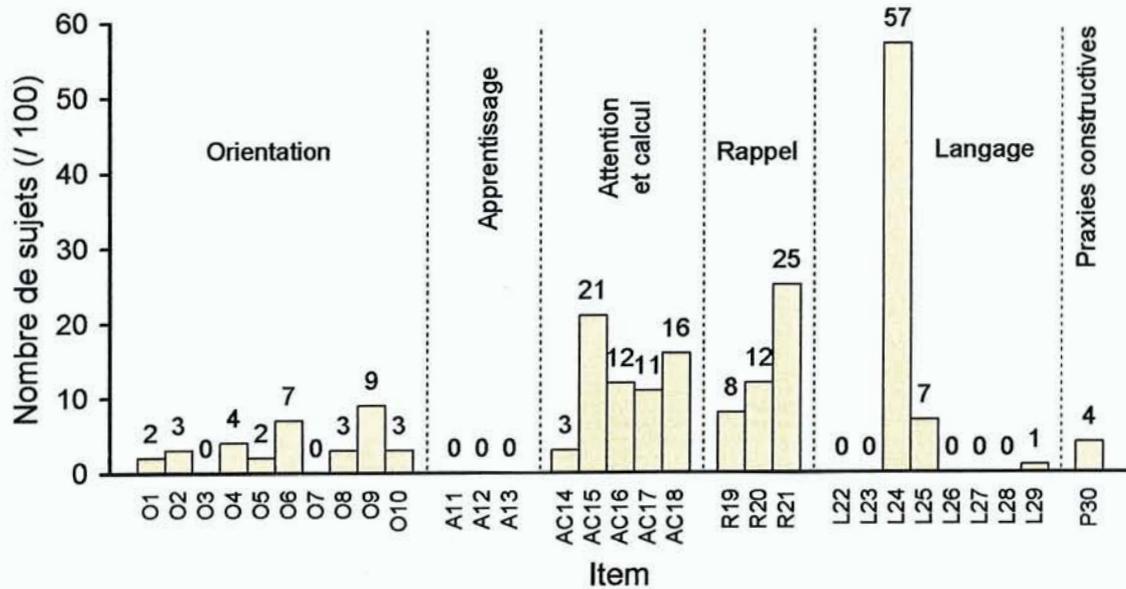
- **Dimension 6 : praxies constructives**

| | Scores mémoires | | Total (n = 100) |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | les plus faibles (25 H + 25 F) | les plus élevés (25 H + 25 F) | |
| Item 30 | 1 | 3 | 4 |
| Dimension (P30) | 1 | 3 | 4 |

La **différence** selon le score mémoire n'est **pas marquée**, le nombre d'items perturbés est légèrement plus important dans le groupe des scores élevés.

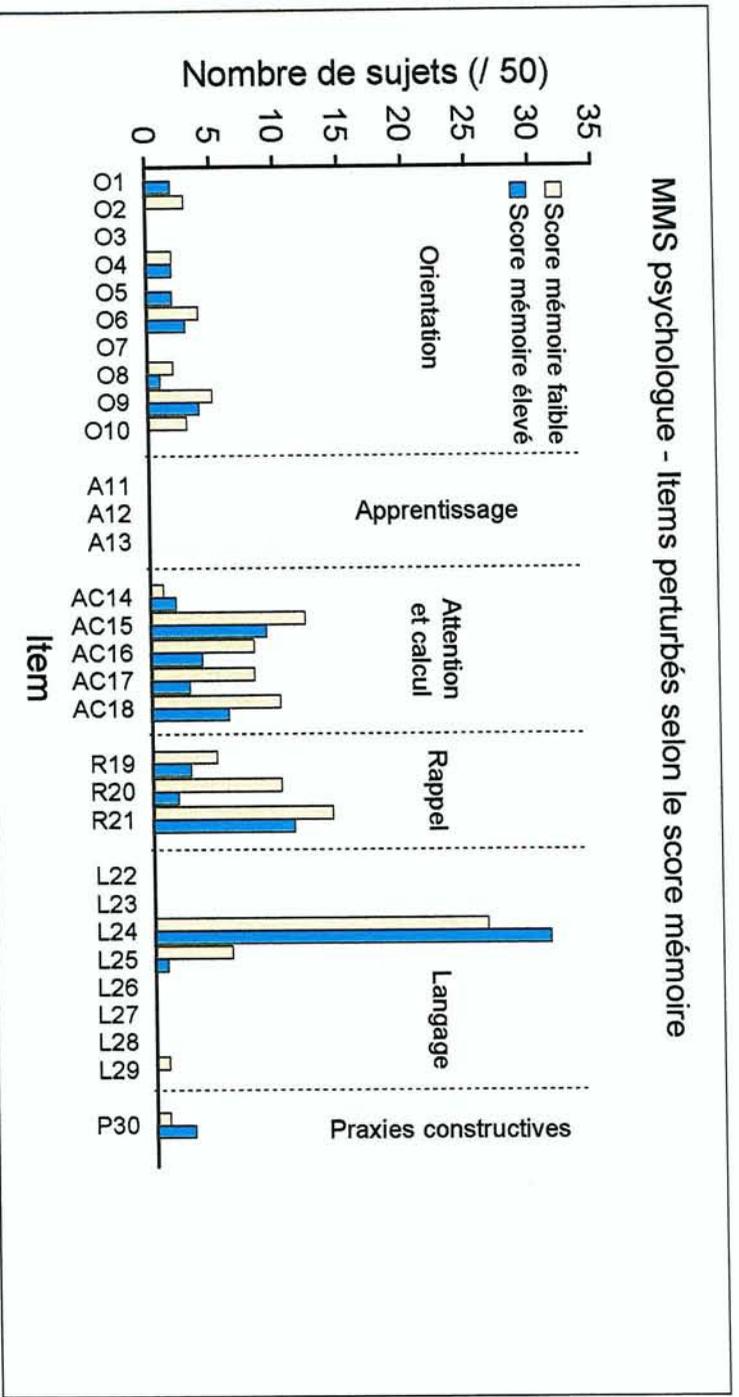
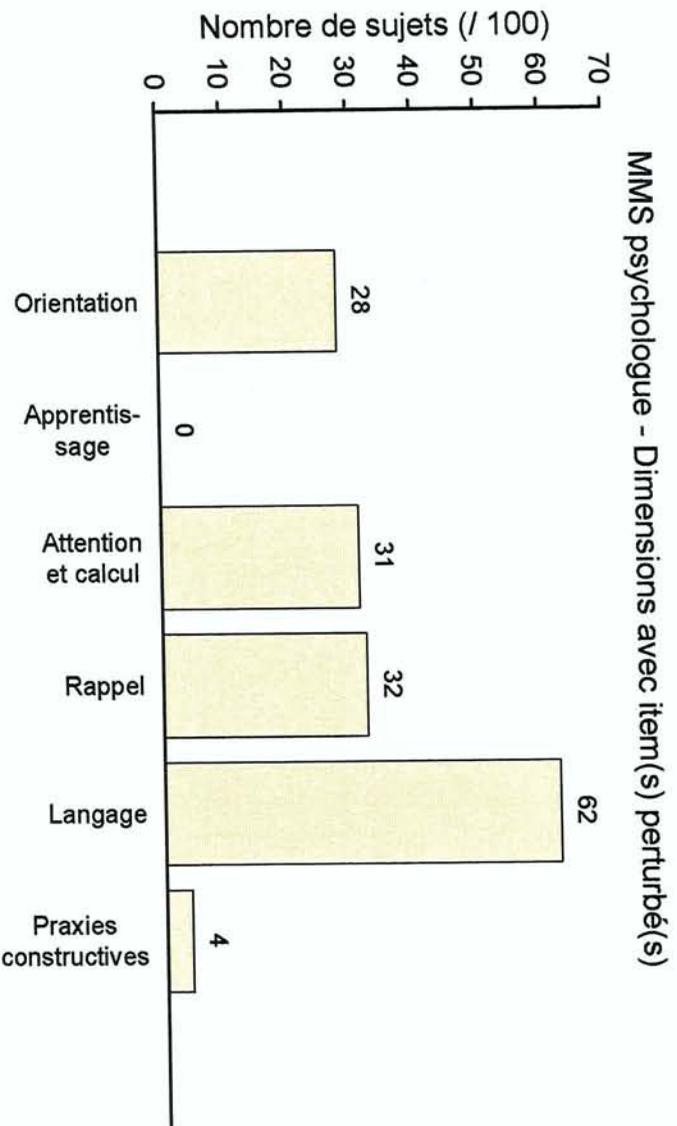
Items perturbés

MMS psychologue - Items perturbés



Les items le plus touchés pour l'ensemble de la population analysée sont l'item 24 explorant le langage, l'item 21 correspondant au troisième mot à rappeler, suivis par l'item 15, la deuxième soustraction.

Le volet langage est le plus souvent touché à cause des échecs itératifs au 24^{ème} item, l'orientation, l'attention et le calcul et le rappel sont affectés de manière proportionnelle.



Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats aux différents items selon les scores mémoire, mais nous pouvons remarquer une tendance plus marquée à l'erreur des sujets aux scores de mémoire faible sur les items : 17 (la 4-ème soustraction), 20 (le 2-ème mot du rappel), 25

(concernant le langage). Les volets **Attention et calcul** et **Rappel** sont touchés davantage chez ces personnes.

A noter aussi des erreurs systématiques de réponse pour l'item **24** et plus prononcées chez les personnes ayant des **scores de mémoire élevé**.

5. Les 2 populations (selon le mode de recrutement) de l'étude présentent des caractéristiques différentes

Dans l'étude ADELAHYDE, les sujets ont été recrutés par deux voies différentes : 223 sujets ont y été adressés par leur médecin traitant, 154 d'entre eux ont répondu à une annonce de presse. Ce mode de recrutement est assez proche de la situation clinique au cours de la quelle le médecin traitant adresse son patient à un centre de mémoire ou lorsque le patient vient consulter spontanément un centre de mémoire sans en parler à son médecin traitant. Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de ces 2 types de populations pour voir en quelle mesure (et si) elles se distinguent l'une de l'autre. Ainsi, nous avons comparé les deux échantillons en fonction de leurs caractéristiques de base (âge, sexe, niveau d'études, status marital, niveau d'intégration sociale), mais aussi en fonction de leurs scores aux divers tests proposés au cours de l'étude ADELAHYDE (MMSE, Mac Nair, GDS, score mémoire).

- **Age**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 223 | 71,7 | 6,3 | 71,6 | 60 | 87 |
| Presse | 155 | 68,6 | 6,0 | 67,7 | 60 | 84 |
| Total | 378 | 70.4 | 6.3 | 70.5 | 60 | 87 |

Test de Mann-Whitney : $p < 0.0001$

La **différence d'âge** entre les populations de l'étude est statistiquement **significative**, les sujets recrutés par voie de presse sont plus jeunes que ceux adressés par le médecin traitant

- **Sexe**

| | MG | Presse | Total |
|----------|-------------|--------------|-------------|
| Masculin | 95 (42,6%) | 78 (50,3%) | 173 (45,8%) |
| Féminin | 128 (57,4%) | 77 (49,7%) | 205 (54,2%) |
| Total | 223 (100%) | 155 (100,0%) | 378 (100%) |

Test du Chi-2 : $p = 0,14$

Les deux lots sont **semblables** concernant le **sex**e des sujets. A remarquer une plus homogène composition de la population sélectionnée par voie de presse.

- **Niveau d'études**

Détail (4 classes)

| | MG | Presse | Total |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| Pas d'études | 40 (18,0%) | 9 (5,8%) | 49 (13,0%) |
| Etudes primaires | 62 (27,9%) | 26 (16,8%) | 88 (23,3%) |
| Etudes secondaires | 89 (40,1%) | 71 (45,8%) | 160 (42,4%) |
| Etudes supérieures | 31 (14,0%) | 49 (31,6%) | 80 (21,2%) |
| Total | 222 (100,0%) | 155 (100,0%) | 377 (100,0%) |

Test du Chi-2 : $p < 0.0001$

Regroupement (2 classes)

| | MG | Presse | Total |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Etudes primaires | 102 (45,9%) | 35 (22,6%) | 137 (36,3%) |
| Etudes secondaires ou supérieures | 120 (54,1%) | 120 (77,4%) | 240 (63,7%) |
| Total | 222 (100,0%) | 155 (100,0%) | 377 (100,0%) |

Test du Chi-2 : $p < 0.0001$

Les sujets ADELAHYDE sélectionnés par voie de **presse** ont un **meilleur niveau d'étude** que ceux envoyés par le médecin traitant.

- **Situation familiale**

Détail (5 classes)

| | MG | Presse | Total |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Célibataire | 7 (3,2%) | 9 (5,8%) | 16 (4,2%) |
| Marié(e) | 145 (65,3%) | 106 (68,4%) | 251 (66,6%) |
| Veuf(ve) | 58 (26,1%) | 26 (16,8%) | 84 (22,3%) |
| Vie maritale | 2 (0,9%) | 7 (4,5%) | 9 (2,4%) |
| Divorcé(e) / séparé(e) | 10 (4,5%) | 7 (4,5%) | 17 (4,5%) |
| Total | 222 (100,0%) | 155 (100,0%) | 377 (100,0%) |

Test du Chi-2 : $p = 0,037$

Regroupement (2 classes)

| | MG | Presse | Total |
|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Vie accompagnée | 147 (66,2%) | 113 (72,9%) | 260 (69,0%) |
| Vie en solitaire | 75 (33,8%) | 42 (27,1%) | 117 (31,0%) |
| Total | 222 (100,0%) | 155 (100,0%) | 377 (100,0%) |

Test du Chi-2 : $p = 0,17$

Après le regroupement dans 2 classes selon le **mode de vie** (accompagnée ou solitaire), il n'y a **pas de différence** statistiquement significative entre les deux lots de sujets. A remarquer la différence de pourcentage de veuvage à l'intérieur des 2 populations.

- **Intégration sociale : score de soutien**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 221 | 13,1 | 3,5 | 13,0 | 5 | 20 |
| Presse | 152 | 15,9 | 3,8 | 16,0 | 5 | 20 |
| Total | 373 | 14,2 | 3,9 | 14,0 | 5 | 20 |

Test de Mann-Whitney : $p < 0.0001$

Le score de soutien se révèle statistiquement **différent** dans les 2 cas, la population sélectionnée par voie de **presse** est **mieux** intégrée sur le plan social.

- **MMSE**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 223 | 27,7 | 2,0 | 28,0 | 22 | 30 |
| Presse | 154 | 28,6 | 1,1 | 29,0 | 24 | 30 |
| Total | 377 | 28,1 | 1,8 | 29,0 | 22 | 30 |

Test de Mann-Whitney : $p < 0.0001$

L'analyse statistique met en évidence une **différence significative** entre les **scores MMSE des 2 populations** (cette différence est soutenue par un écart-type bas) ; ainsi, les sujets recrutés par voie de **presse** ont un score MMSE plus **élevé** que celui des sujets adressés par le médecin traitant.

- **MacNair**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 219 | 31,0 | 12,8 | 29,0 | 15 | 82 |
| Presse | 154 | 32,5 | 10,9 | 31,0 | 15 | 75 |
| Total | 373 | 31.6 | 12.1 | 30.0 | 15 | 82 |

Test de Mann-Whitney : $p = 0.057$

La différence entre les scores du questionnaire de la **plainte mnésique** des 2 populations est à la **limite de la signification**. La population qui s'auto adresse semble se plaindre davantage de sa mémoire.

- **GDS**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 223 | 6,1 | 3,2 | 6,0 | 0 | 13 |
| Presse | 155 | 6,2 | 3,0 | 6,0 | 0 | 12 |
| Total | 378 | 6.2 | 3.1 | 6.0 | 0 | 13 |

Test de Mann-Whitney : $p = 0.86$

Il n'y a **pas de différence** significative des 2 populations sur le score **GDS**, dans la mesure où on a éliminé de l'étude les patients dépressifs.

- **Score mémoire**

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| MG | 221 | -0,00 | 1,02 | 0,13 | -4,77 | 2,18 |
| Presse | 155 | -0,01 | 0,99 | 0,12 | -4,16 | 1,84 |
| Total | 376 | -0,01 | 1,00 | 0,13 | -4,77 | 2,18 |

Test de Mann-Whitney : $p = 0.98$

Il n'y a **pas de différence**, statistiquement significative, entre les **scores mémoire** qui caractérisent ces 2 populations.

V.) DISCUSSION

La **plainte mnésique** est qualifiée de « **bénigne** ou banale » lorsqu'elle s'inscrit dans le vieillissement cognitif usuel, au pronostic sans gravité ; elle devient « **suspecte** » lorsqu'elle est le témoin d'une pathologie organique cérébrale débutante au pronostic hautement péjoratif, telle la maladie d'Alzheimer. Selon les études, la plainte mnésique exprimée au médecin est **prédictrice** de cette affection indépendamment de la performance à des tests de mémoire.

Différentes **variables** semblent nuancer cette plainte : l'âge, le niveau d'étude, des stigmates scannographiques en absence de la démence. Il existerait des liens congruents et consistants entre les aspects psychoaffectifs (anxiété et dépression), les traits de personnalité et la propension à se plaindre de sa mémoire. L'**évaluation** de la plainte mnésique peut se faire à l'aide des questionnaires de plainte mnésique, tel que l'**échelle de Mac Nair**, qui explorent les difficultés que les sujets rencontrent dans la vie quotidienne.

La mise en évidence de troubles cognitifs modérés au cours du vieillissement cérébral dit normal est habituelle. Les liens éventuels avec les pathologies démentielles posent un problème diagnostique parfois difficile. Le concept de *Mild Cognitive Impairment (MCI)* de Petersen fait actuellement référence. Le MCI définit un groupe de sujets à haut risque d'évolution démentielle. La contribution des **facteurs de risque cardiovasculaires** et tout particulièrement de l'hypertension artérielle dans l'apparition du MCI est retrouvée dans plusieurs études longitudinales. Le concept de MCI a le mérite d'avoir attiré l'attention sur le diagnostique précoce des démences, en particulier de la Maladie d'Alzheimer (MA), en autorisant un suivi plus rigoureux des troubles mnésiques débutants.

La **Maladie d'Alzheimer** est l'étiologie la plus fréquente des affections à l'origine de démence. Elle se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux constituant le syndrome démentiel, associés à des lésions histologiques caractéristiques : les plaques séniles et les dégénérescence neurofibrillaires. Les **Démences Vasculaires** caractérisent un état démentiel lié à des lésions vasculaires cérébrales. Leur survenue est déterminée par des mécanismes ischémiques, hémorragiques ou anoxiques. Les démences vasculaires pures sont au deuxième rang des étiologies des démences après la Maladie d'Alzheimer.

Les **facteurs de risque** de démences et tout particulièrement de la Maladie d'Alzheimer font l'objet de nombreuses études récentes dans l'espoir d'arriver à contrôler certains d'entre eux et pouvoir, ainsi, proposer une « prévention primaire » de la maladie. L'**hypertension artérielle** à l'âge moyen de la vie est un paramètre fortement prédictif d'une détérioration cognitive ultérieure. Ainsi, plus la pression artérielle initiale est élevée, moins bon est le fonctionnement cognitif ultérieur.

Trois niveaux dans l'examen des fonctions cognitives peuvent être distingués : l'examen neuropsychologique clinique, l'apport des examens standardisés les plus courants, l'examen neuropsychologique spécialisé, le **Mini Mental State Examination (MMSE)** étant de loin le test le plus répandu dans l'évaluation des fonctions cognitives en pratique clinique.

Plusieurs **facteurs** exercent une influence démontrée sur les résultats du MMSE : l'âge, le niveau socio- culturel, l'ethnie et de la langue, la sévérité du déficit cognitif, l'influence intrinsèque des items MMSE, la prévalence de la démence, le contexte du passage du MMSE.

La difficulté de l'évaluation de la sévérité de la démence est de définir les **scores MMSE seuils**. Dans l'étude longitudinale américaine CERAD (Consortium to Establish a Register of Alzheimer Disease), un score supérieur à 24 peut définir au plus une démence très légère, entre 19 et 24 une démence légère, entre 10 et 18 une démence modérée et un score inférieur à 10 une démence sévère. Ces valeurs limites, non standardisées, sont toujours à préciser dans une étude

Beaucoup d'instances scientifiques et médicales, françaises ou internationales, font confiance au MMSE dans leurs recommandations de bonnes pratiques pour le dépistage efficient des troubles cognitifs. La Haute Autorité de Santé propose en 2005 la réalisation d'un MMSE chez tout patient hypertendu âgé de plus de 75 ans, reconnaissant ainsi l'hypertension artérielle comme un facteur de

risque des troubles cognitifs. Le but de cette mesure est une évaluation des déficits cognitifs et, par conséquent, du risque de mauvaise observance du traitement. Le score seuil retenu est à 24. C'est à partir de cette valeur du score MMSE que les sujets seront adressés à un spécialiste.

L'étude ADELAHYDE a réuni des sujets hypertendus non déments et nondépressifs (le score MMSE devrait être supérieur à 24 pour les personnes ayant fait des études primaires, à 26 pour ceux qui ont complété un niveau scolaire secondaire ou supérieur) qui présentaient une plainte mnésique et qui n'avait pas d'image lacunaire à l'IRM.

Vérification des hypothèses de travail :

Le MMSE n'est pas un test de dépistage des troubles cognitifs débutants et la valeur seuil du score MMSE de 24 occulte ces troubles.

Nos résultats montrent que *les scores MMSE et composite-mémoire* (dérivé du test Grober et Buschke) sont *corrélés en faible mesure*. Pour des scores MMSE supérieurs à 24 et pour le type de population analysée, la Valeur Prédictive Positive (VPP) du test apparaît faible, confirmant les résultats de la littérature.

Les scores MMSE extrêmes dans l'étude- MMSE considérés comme normaux (28-30) et limite inférieure (24-26)- sont corrélés de manière significative aux scores mémoire composites correspondants, pour des valeurs extrêmes, MMSE gagne en sensibilité .

La *valeur diagnostique du MMSE* semble ainsi *dépendante de la valeur seuil du score* proposée pour le type de population analysée, cette valeur diagnostique est *améliorée pour des scores MMSE extrêmes*. Des limites du score entre 24 et 26, se situant à mi-chemin entre valeurs seuil de sensibilité démontrée (28-30 et inférieur à 24) ne confèrent pas de bonnes qualités métrologiques au MMSE.

Le score MMSE est sujet d'influence de plusieurs facteurs :

- Le score MMSE est *corrélé à l'âge* des sujets, même pour des valeurs supérieures à 24, confirmant un déclin cognitif dû à l'âge même en absence de démence. La corrélation obtenue dans notre étude est aussi limitée par le biais de sélection ADELAHYDE concernant l'âge, les personnes âgées de moins de 60 ans et de plus de 85 ans ne faisant pas partie de l'analyse ;
- Le score MMSE *augmente avec le niveau culturel* des sujets, confirmant la nécessité du respect des grilles de notation MMSE selon les diplômes obtenus. Dans les recommandations HAS citées, il n'y a pas de précision sur une éventuelle adaptation des scores selon le niveau culturel, la seule valeur seuil donnée (considérée comme inquiétante) est de 24/30. Selon l'étalonnage GRECO, une valeur seuil de 24 en cas d'études primaires et de 26 pour les études secondaires et supérieures devraient être proposées.
- Le *sexe* n'est *pas corrélé aux scores MMSE*, tandis qu'il est un facteur de risque démontré des troubles cognitifs et, par conséquent, *corrélé aux scores composites mémoire*. Nos résultats confirment les données de la littérature (prédominance des troubles cognitifs importants chez l'homme) (5, 33) dans la tranche d'âge analysée.
- Les données bibliographiques (119, 120, 121, 122) suggèrent une *influence du statut social et marital* sur les performances cognitives : une vie solitaire et un faible réseau social augmentent le risque de démence. L'influence de ces facteurs sur le *score MMSE* est mise en évidence dans notre étude seulement dans le cas du *veuvage*.
- La dépression est corrélée aux performances cognitives moins bonnes selon la littérature (123, 124, 125), mais, dans notre analyse, la *GDS* n'est *pas corrélée* significativement aux *scores MMSE*. Dans l'étude ADELAHYDE, la présence de la dépression est un critère de non inclusion ; ce *biais de sélection* pourrait être responsable de cette non concordance.

Les recommandations HAS citées antérieurement ne prennent pas en compte un segment populationnel assez vaste, les *sujets âgés de 60 à 74 ans* et qui ont fait l'objet d'étude d'ADELAHYDE. Parmi ces sujets, nous mettons en évidence 26 patients ayant des scores MMSE dans la fourchette basse dans l'étude (fourchette de scores mal explorée par les recommandations HAS) et, parmi eux, 7 ayant de réelles difficultés cognitives. Même si, proportionnellement, ce nombre est faible, il a, quand même, son importance- celle de montrer qu'en prenant des valeurs seuil du score MMSE trop basses et un âge trop élevé, les recommandations HAS concernant le

dépistage des troubles cognitifs chez le patient hypertendu risquent d'ignorer un certain nombre de sujets présentant ces troubles.

La plainte mnésique doit être prise en sérieux par le médecin traitant.

Concernant la *plainte mnésique*, les scores de l'échelle Mac Nair ne sont *pas corrélés* à ceux du *MMSE*, mais à ceux de la GDS (dans les conditions du biais de recrutement ADELAHYDE qui a éliminé, au début, les sujets dépressifs), confirmant les résultats de la littérature (2, 9). Cette plainte est bien plus importante chez les *sujets dépressifs*.

Elle n'a pas une traduction exacte dans le score MMSE, mais peut être le signal d'alarme d'un réel trouble cognitif : dans l'étude ADELAHYDE, les sujets se plaignent d'un problème de mémoire, ce problème échappe au test MMSE (selon les scores seuils convenus) et, pourtant, suite aux tests neuropsychométriques, 164 sujets sont diagnostiqués comme porteurs d'un déficit cognitif. Ces résultats confirment les conclusions des autres études (6) concernant la valeur de la plainte mnésique comme *facteur prédictif de la démence*.

Il existe des différences de cotation sur le score MMSE réalisé par le généraliste et par le psychologue et les items MMSE n'ont pas de force prédictive de trouble cognitif dans notre étude

Les résultats du test sont *examineur – dépendants*, entre les scores MMSE réalisés par le médecin généraliste et ceux réalisés par le psychologue il existe une corrélation, mais elle est de faible intensité.

Ces divergences de résultats, qui confirment les données bibliographiques (194), peuvent être expliquées par :

- *Une différence de cotation des items*. Le manque de connaissance approfondie du test et des normes de cotation Greco le concernant peuvent en être la cause. L'enquête auprès des médecins du réseau Sentinelle (189) et l'enquête d'attitude lorraine (191) présentées antérieurement signalaient déjà ce déficit, mais aussi le souhait des médecins répondeurs

à parfaire leur connaissance en domaine et la nécessité de l'existence d'une formation spécifique ;

- *Une différence de réponses prodiguées par les sujets examinés.* Comme nous allons voir dans la suite de l'analyse, pour un même item, les sujets peuvent fournir, devant des examinateurs différents, une réponse différente. Ils semblent bien connaître la réponse (elle est bien donnée une fois), mais, pour des causes variées, à une nouvelle interrogation, ils se trompent. Ces causes peuvent être : le *stress* devant une personne qu'ils connaissent pas bien (le psychologue, par opposition à leur médecin traitant), le *changement de lieu de passation*(erreurs dans l'orientation spatiale une fois interrogés à Toul, dans un établissement qui leur est, peut-être, moins connu) ou, inversement, l'effet de l'apprentissage des réponses (l'*effet test-retest*), après la pratique initiale du test par le médecin traitant (ils savent qu'ils vont être interrogés sur la date, le département, les soustractions et ils préparent les réponses).

Une analyse qualitative et quantitative des *items perturbés* montre qu'une réponse erronée peut être le reflet d'un réel *déficit cognitif* ou la suite d'une *divergence de réponses ou de notation*.

Même en cas de scores MMSE identiques, les items touchés peuvent être différents d'un examinateur à l'autre. Les items 4 (concernant la date du mois), 17 (la 4-ème soustraction), 19 (le premier mot à rappeler) et 25 (« Prenez cette feuille de papier avec la main droite ») sont sujets, en exclusivité, aux *divergences* de réponses. Seul l'item 17 peut être sujet d'erreur de notation.

Les volets *Orientation et Praxies* sont systématiquement touchés par la *divergence* des réponses, les rendant peu spécifiques dans le dépistage d'un vrai déficit cognitif, dans le cadre de l'étude ADELAHYDE et en cas des scores MMSE identiques.

A noter des *erreurs* fréquentes et une vraie *concordance* de notation entre les 2 examinateurs concernant les items 18 (la 5-ème soustraction), 20 et 21 (les 2 derniers mots à rappeler), 24 (la phrase à répéter), et les volets *Attention et calcul, Rappel et Langage*.

Dans l'analyse des items perturbés selon le score mémoire, nous constatons que le volet *Apprentissage*, ainsi que plusieurs items dans le volet Langage ne sont *jamais touchés*. Les sujets ADELAHYDE ne se trompent jamais non plus sur le mois courant et sur la ville et très peu dans les praxies.

Les *volets* les plus souvent affectés sont le *Langage*, l'*Attention* et le *calcul* et le *Rappel*. Même si le volet *Orientation* est touché régulièrement, nous avons vu antérieurement qu'il est souvent sujet aux discordances de réponse.

Globalement, les items régulièrement perturbés sont le 24, le 15 et le 21, correspondant aux volets énoncés antérieurement. Chez les sujets aux scores de mémoire faibles, c'est les items 17, 20 et 25 qui sont le plus souvent touchés.

Les résultats concernant les *volets perturbés* confirment ceux de la *littérature* (153, 157, 159) mais pas ceux concernant les items – potentiels prédicteurs de l'installation d'une démence.

L'*item 24* est le plus souvent *perturbé*, mais dans une mesure comparativement égale pour les 2 groupes (il y a même une légère prépondérance dans le groupe de scores mémoire élevée). Cet item semble ainsi *peu spécifique* dans l'appréciation d'un réel déficit mnésique et confirme les objections concernant son utilisation dans la version française du MMSE.

De plus, aucun item du MMSE ne nous permet d'apprécier *le risque de mauvaise observance* du traitement et il n'y a pas de valeur seuil du score MMSE pouvant alerter sur ce risque. Une *évaluation neuropsychologique « écologique »* (reproduisant des situations de vie) pourrait préciser davantage le risque de mauvaise observation du traitement.

Les 2 populations (selon le mode de recrutement) de l'étude présentent des caractéristiques différentes

L'analyse des deux lots de population ADELAHYDE montre l'importance du *mode de recrutement* sur leurs caractéristiques. Ainsi, la population recrutée par voie de presse est plus jeune, a un meilleur niveau éducationnel et un meilleur score social. Le score MMSE a des valeurs significativement plus élevées pour les patients qui s'autoadressent. Pour un meilleur score MMSE, ils se plaignent plus de leur mémoire et ils font, d'eux même, la démarche de s'inscrire dans l'étude, montrant une réelle préoccupation pour les troubles mnésiques ressentis.

A remarquer la différence de pourcentage de veuvage à l'intérieur des 2 populations, différence qui pourrait être expliquée par celle de l'âge des sujets des 2 populations ADELAHYDE.

Le score de soutien se révèle statistiquement différent dans les 2 cas, la population sélectionnée par voie de presse est mieux intégrée sur le plan social, la différence peut être due à l'âge moins avancé et au pourcentage moins élevé des sujets menant une vie solitaire.

L'existence des deux lots de populations confère à ADELAHYDE un plus large panel de caractéristiques.

Les Recommandations HAS concernant la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle-2005 ont le mérite d'attirer l'attention sur la possibilité d'émergence des troubles cognitifs chez les patients hypertendus et d'établir une conduite à tenir devant l'existence de ces troubles. Le médecin généraliste joue ici un rôle important, étant le premier concerné et chargé du dépistage et de la prévention des déficits cognitifs.

Notre travail de thèse suggère d'élargir la population concernée par le dépistage cognitif par un segment d'âge plus jeune et, surtout, dès qu'il y a une plainte mnésique.

Les normes de l'étalonnage selon l'âge et le niveau éducationnel doivent être respectées. Les valeurs seuil du test MMSE sont à interpréter avec prudence en fonction de divers facteurs de variation et aucune valeur du score MMSE ne met à l'abri de l'existence de troubles cognitifs.

L'évaluation pourrait être complétée par la réalisation du test de l'horloge et de l'échelle IADL ou le test de 5 mots de DUBOIS. Le test MMSE devrait être réalisé de manière répétée, annuelle, afin de surveiller la dynamique d'une éventuelle installation des troubles cognitifs.

Afin de mieux définir des sujets à très haut risque de démence, il faudrait envisager un bilan de deuxième niveau comprenant un examen psychométrique approfondi, une imagerie adaptée et le recueil des facteurs de risque de cette pathologie.

VI.) CONCLUSIONS

En conclusion :

La réalisation d'un seul MMSE, comme le propose la HAS, ne permet que de suspecter une démence chez les patients dont le score est inférieur à 24, mais la réalisation de ce test risque de faussement rassurer le médecin pour les patients qui présentent un score supérieur à 24 alors qu'il est dans l'intérêt du patient de dépister un déficit cognitif lorsqu'il est encore débutant.

La répétition du MMSE nous semble plus pertinente et une baisse significative d'une année à l'autre devrait attirer l'attention du médecin traitant.

Le MMSE ne doit pas être appliqué uniquement chez les patients de plus de 75 ans. Des patients hypertendus plus jeunes se plaignant de problèmes mnésiques devraient être également évalués à l'aide d'un MMSE répété tous les ans.

Le MMSE, en raison de sa variabilité en fonction de l'âge et du niveau éducationnel, doit être complété d'autres tests simples pour dépister des troubles cognitifs débutants en médecine générale.

Le MMSE réalisé par le médecin généraliste est pertinent et peu différent de celui réalisé par le psychologue.

Nous proposons les modifications suivantes à la recommandation HAS :

Une évaluation de la fonction cognitive à l'aide d'un MMSE, doit être réalisée annuellement chez tout patient hypertendu de plus de 75 ans. Ce test devra être complété tous les ans d'un test de l'horloge et d'un test de rappel des 5 mots, associés à une évaluation IADL, chez tout patient hypertendu de plus de 60 ans dès lors qu'il présente une plainte mnésique. En cas de score inférieur à 24 chez un patient n'ayant pas fait d'étude et inférieur à 26 chez un patient ayant un niveau d'études supérieures, les patients doivent être adressés à spécialiste. Une dégradation significative du score MMSE d'une année à l'autre doit être considérée comme suspecte et devra conduire à une consultation spécialisée. Un score MMSE supérieur à 26 ne peut pas statuer l'absence de déficit cognitif et doit être interprété en fonction des résultats du test de l'horloge et du test DUBOIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gely – Nargeot M.C., Bayard S., Derouesné C., La Plainte Mnésique, in Belin C., Ergis AM., Moreaud O., Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques, p.634-651, ed. Solal, 2006.
2. Antikainen R., Hanninen T., Honkalampi K., Mood improvement reduces memory complaints in depressed patients, *European archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 251:6-11, 2001
3. Gély Nargeot, Derouesné C., Michel A., Bayard S., Plainte mnésique et vieillissement, un indicateur de vulnérabilité psychique, in Michel BF., Petersen RC., Verdureau F., *Mild Cognitive Impairment, du vieillissement cérébral normal à la démence*, p.145-159, ed. Solal, 2007
4. Derouesné C., Lacomblez L., Thibault S., Memory complaints in young and elderly subjects, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, ; 14 :291-301 , 1999
5. Ramarosan H., Helmer C., Barberger-Gateau P., Letenneur L., Dartigues JF., Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over. Updated results of the PAQUID cohort. *Revue Neurologique*, 159(4), p.405-411, 2003.
6. Dartigues JF., Fabrigoule C., Letenneur L., Amieva H., Thiessard F., Orgogozo JM., Epidemiologie de la Plainte Mnésique, in Michel BF., Derouesné C., Gély-Nargeot MC., *De la plainte mnésique à la Maladie d'Alzheimer*, p.43-45, ed. Solal, 2006.
7. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al, Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with Age-Associated Memory Impairment and Primary Degenerative Dementia of Alzheimer type, *Drug Develop Res*, 15: 101-14, 1988.
8. Mac-Nair DM., Kahn RJ., Self assessment of cognitive deficits, in Crook T., *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*, New Canaan, p.137-143, Mark Powley Ed., 1984
9. Thomas-Antérion C, Dirson S, Foyatier-Michel N, Laurent B, Michel D, Plainte mnésique et anxiété. À propos de 40 patients reçus dans une consultation spécialisée de mémoire, *L'ENCÉPHALE*, XXIII, p.42-47, 1997.
10. Coley N et al. Memory complaints to the general practitioner: Data from the GuidAge study, *J Nutr Health Aging*, 12(1), p.66-72, 2008.
11. Kral VA., Senescent forgetfulness: benign and malignant, *Can. Med. Ass. J.*, 86:257-260, 1962

12. Petersen R., Smith G., Waring SC., Mild Cognitive Impairment: clinical characterisation and outcome, *Archives of Neurology*; 56:303-308, 1999
13. Winbland B., Palmer K., Kivipelto M et al., Mild Cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment, *J Intern Med*;256:240-246, 2004
14. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al, Natural history of mild cognitive impairment in older persons, *Neurology*, 59: 198-205, 2002.
15. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D, Cerebrovascular and Brain Morphologic Correlates of Mild Cognitive Impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study, *Arch neurol*, 58: 643-647, apr, 2001.
16. Lopez OL., Jagust WJ., Dekosky ST., et al., Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part1. *Arch Neurol*, 60:1385-1389, 2003
17. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB et al, Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States, *Ann Intern Med*, 148(6):427-34,mar 18, 2008.
18. Daly E., Zaitchik D., Copeland M., et al, Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information, *Archives of Neurology*, 57:675-680, 2000
19. Petersen RC., Thomas RG., Grundman M., et al., Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment, *N Engl J Med*, 352:2379-2388, 2005
20. Palmer K et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease, *Neurology* 68 May 8, 1596-1602, 2007
21. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW et al, Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia, *Arch Neurol*, 63: 674-681, 2006.
22. Petersen RC, O'Brien J, Mild cognitive impairment should be considered for DSM-V, *J Psychiatry Neurol*, 19: 147-154, 2006.
23. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific, *J Neurosurg Psychiatry*, May 1, 2008.
24. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKolsy ST et al, Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2, *Arch Neurol*, 60(10): 1394-9, oct, 2003.
25. Xu G, Meyer JS, Huang Y, Chen G, Chowdhury M, Quach M, Cross-Cultural Comparison of Mild Cognitive Impairment between China and USA, *Current Alzheimer Research*, vol. 1, 1, 55-61(7), February 2004.

26. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA et al, Dépression et mild cognitive impairment, Etude prospective d'une cohorte, in Michel BF, Petersen RC, Verdureau F Mild Cognitive Impairment. Du vieillissement cérébral normal à la démence, ed. Solal, 121-136, 2007.
27. American Psychiatric Association – DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des Troubles mentaux, 4ème édition, ed. Masson, 1996.
28. Belin C., Les démences en 2005, in Belin C., Ergis AM., Moreaud O., Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques, p.11-20, ed. Solal, 2006.
29. Helmer C., Peres K., Letenneur L., Gutierrez-Robledo LM., Ramarason H., Barberger-Gateau P., et al., Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort : prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 22(1), p. 87-94, 2006.
30. Hanon O., HTA et risqué de démence, *Cardioscopies*, 110, p.1114, mars 2006
31. Pasquier F., Démences : Sémiologie, classification et modalités de prise en charge, CMRR, EA 2691, CHRU Lille, cours en ligne
32. World Health Organisation, Mental and neurological disorders, fact sheet n° 265, available at: www.who.int, december 2001
33. Lobo A., Launer LJ., Fratiglioni L., Andersen K., et al., Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the Elderly Research Group, Neurology*, 54 (11 suppl. 5), p.S4-9, 2000.
34. Kukull WA., Higdon R., Bowen JD., McCormick WC., et al., Dementia and Alzheimer disease incidence : a prospective cohort Study, *Arch. Neurol.*, nov. 59(11), p.1737-46, 2002.
35. Duyckaertz C., Colle MA., Delatour B., Démences : sémiologie neuropathologique, in Duyckaerts C., Pasquier F., Démences, *Traité de Neurologie*, ed. Doin Groupe Liaisons, 79-91, 2002.
36. Braak H, Braak E, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol (Berlin)*, 82: 239-59,1991.
37. Neuropathologic group of the MRC CFAS, Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales, *Lancet*, 357 : 169-75, 2001.
38. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al, Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease, *The Nun Study, JAMA*, 277: 813-7, 1997
39. Hauw JJ., Zekry D., Neuropathologie des démences et des déficits cognitifs vasculaires, in Duyckaerts C., Pasquier F., Démences, *Traité de Neurologie*, ed. Doin Groupe Liaisons, 335-341, 2002.
40. Hachinski VC., Iliff LD., Zilhka E., et al., Cerebral blood flow in dementia, *Arch Neurol* ; 32 :632-637, 1975

41. Défontaines B., Les démences : classification, clinique, physiopathologie et traitements, ed. Med-Line, p.42-43, 2004.
42. Ging-Yuek RH, Sadovnick AD, Feldn H, Apolipoprotein E ϵ 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging, *CMAJ*, 171(8): 863-867, October 12, 2004.
43. Kawamata J, Tanaka S, Shimohama S, Ueda K, Kimura J, Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1414-1416, 1994.
44. Le Carret N., Letenneur L., Dartigues JF., Fabrigoule C., Lafont S., Mayo W., The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve, *Developmental Neuropsychology*, 23(3), p.22-32, 2003.
45. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T et al, Risk score for prediction of dementia on middle aged people: a longitudinal, population-based study, *Lancet Neurol*, 5, 2006.
46. Fischer P, Zehetmayer S, Junwirth S, Weissgram S, Krampla W et al, Risk Factors for Alzheimer Dementia in a Community-Based Birth Cohort at the Age of 75 Years, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29, 25(6): 501-507, apr 2008.
47. Dartigues JF., Helmer C., Letenneur L., Epidémiologie des démences, in Duyckaerts C., Pasquier F., *Démences, Traité de Neurologie*, ed. Doin Groupe Liaisons, 5-13, 2002.
48. Seux ML, Les démences vasculaires : données cliniques et radiologiques, in Belin C, Ergis AM, Moreaud O, *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*, ed. Solal, 347-359, 2006.
49. Skoog I, Risk factors for vascular dementia: a review, *Dementia*, 5(3-4): 137-44, may-aug 1994.
50. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC, Subcortical ischaemic vascular dementia, *Lancet Neurol*, 1(7): 426-36, nov 2002.
51. Kokmen E., Whisnant JP., O'Fallon WM., Chu CP., Beard CM., Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984), *Neurology*; 19:154-159, 1996
52. Pasquier F, Leys D, Why are stroke patients prone to develop dementia?, *J Neurol*, 244: 135-142, 1997.
53. McCarron MO, Delong D, Alberts MJ, APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease : a meta-analysis, *Neurology*, 53:1308-1311, 1999.
54. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD et al, Effect of Vascular Lesions on Cognition in Alzheimer's Disease: A Community-Based Study, *J Am Geriatr Soc*, 52(9):1442-1448, September, 2004.

55. Elias MF., Wolf PA., D'Agostino RB., Cobb J., White LR., Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning : the Framingham Study, *Am. J. Epidemiol.*, 138, p.353-64, 1993.
56. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Hansson L., Lithell H., Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men, *Hypertension*, 31, p.780-6, 1998.
57. Tzourio C., Dufouil C., Ducimétière P., Alperovitch A., Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging, Neurology* Dec 10; 53(9):1948-52, 1999
58. Posner HB., Tang MX., Luchsinger J., Lantigua R., et al., The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function, *Neurology*, 58, p.1175-81, 2002.
59. Lindsay J., Laurin D., Verreault R., Herbert R., et al, Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging, *Am. J. Epidemiol.*, 156, p.445-53, 2002.
60. Whitmer RA., Sidney S., Selby S., Johnston SC., Yaffe K., Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life, *Neurology*, 642, p.277-81, 2005.
61. Kivipelto M., Helkala EL., Laasko MP., Hanninen T., et al., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life : longitudinal, population based study, *BMJ.*, 322, p.1447-51, 2001.
62. Launer LJ., Ross GW., Petrovitch H., Masaki K., Foley D., White LR., et al., Midlife blood pressure and dementia : the Honolulu-Asia aging study, *Neurobiol. Aging*, 21, p.49-55, 2000.
63. Chengxuan Q., Winblad B., Viitanen M., Fratiglioni L., Pulse Pressure and Risk of Alzheimer Disease in Person Aged 75 Years and Older, *Stroke*, 34, p.594-599, 2003.
64. Obisesan TO., Obisesan OA., Martins S., Alamgir L., Bond V., Maxwell C., Gillum RF., High Blood Pressure, Hypertension, and High Pulse Pressure Are Associated with Poorer Cognitive Function in Persons Aged 60 and Older: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 4, jan. 2008.
65. Lemaire JC., Quelques échos insolites, *Cardiologie Pratique*, 773, p.13-16, juin 2006.
66. Hanon O., Latour F., Seux ML., Lenoir H., Forette F., Rigaud AS., Relationship between arterial pressure and cognitive functions. Data for the French Network on Alzheimer's disease, *Rev. Med. Interne*, 24 Suppl. 3, p.292-300, oct 2003.
67. Chengxuan Q., Von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L., Decline in Blood Pressure Over Time and Risk of Dementia – a longitudinal study from the Kungsholmen Project, *Stroke, Am. Heart Association*, 35, p.1810-1815, 2004.
68. Vogel T., Benetos A., Verreault R., Kaltenbach G., Kiesmann M., Berthel M., Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer : vers une prevention ? , *Presse Med.*, 35, p.1309-16, 2006.

69. Petitti DB., Crooks VC., Buckwalter JG., Chiu V., Blood pressure levels before dementia, *Arch. Neurol.*, 62, p.112-16, 2005.
70. Korf Esther SC., White LR., Scheltens P., Launer Lenore J., Midlife Blood Pressure and the Risk of Hippocampal Atrophy – The Honolulu Asia Aging Study, *Hypertension*, 44, p.29-34, 2004.
71. Morris MC., Scherr PA., Hebert LE., Glynn RJ., Bennett DA, Evans DA., Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study, *Arch. Neurol.*, 58, p.1640-6, 2001.
72. Forette F., Seux ML., Staessen JA., Thijs L., Birkenhager Wh., Babarskiene MR., et al., Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-EUR) trial, *Lancet*, 352, p.1347-51, 1998.
73. Forette F., Seux ML., Staessen JA., Thijs L., Babarskiene MR., Babeanu S., et al., Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-EUR) study, *Arch. Intern. Med.*, 162, p.2046-52, 2002.
74. Matsuda H., Araki N., Kuji I, Ohkubo T., Effect of Nilvadipine on Regional Cerebral Blood Flow in a Patient With Early Alzheimer Disease, *Clin. Nucl. Med.*, 33(1), p.34-35, jan. 2008.
75. In't Veld BA., Ruitenberg A., Hofman A., Stricker BH., Breteler MM., Antihypertensive Drugs and incidence of dementia : the Rotterdam Study, *Neurobiol. Aging*, 22, p.407-12, 2001.
76. Tzourio C., Anderson C., Chapman N., Woodward M., Neal B., MacMahon S. et al., PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease, *Arch. Intern. Med.*, 163, p.1069-75, 2003.
77. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., Hammersen F. et al., Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for Secondary Prevention, *Stroke*, 36, p.1218-1224, 2005.
78. Shlyakhto E., Observational Study on Cognitive function and systolic blood pressure reduction (OSCAR): preliminary analysis of 6-month data from 10.000 patients and review of the literature, *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 suppl. 5, p.S13-8, nov. 2007.
79. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., et al., The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization, *J. Hypertension*, 22, p.1605-12, 2004.

80. Feigin V., Ratnasabapathy Y., Anderson C., Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? , *J. Neurol. Sciences*, 229-30, p.151-55, 2005.
81. Hanon O., Forette F., Prevention of dementia : lessons from SYST-EUR and PROGRESS, *J. Neurol. Sc.*, 226, p.71-4, 2004.
82. Yasar S., Corrada M., Brookmeyer R., Kawas C., Calcium channel blockers and risk of AD : the Baltimore longitudinal Study of Aging. *Neurobiol. Aging*, 26, p.157-63, 2005.
83. Manschot SM, Biessels GJ, De Valk H, Algra A, Rutten et al, Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes, *Diabetologia*, 50: 2388-2397, 2007.
84. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM, Diabetes mellitus and the risk of dementia : The Rotterdam Study, *Neurology*, 53, 1937-42, 1999.
85. Schnaider Beerl M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R et al, Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later, *Neurology*, 63, 1902-7, 2004.
86. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L, Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project : a 6-year follow-up study, *Neurology*, 63, 1181-6, 2004.
87. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA, Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and decline in cognitive function, *Arch Neurol*, 61, 661-6, 2004.
88. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I, Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14(2):77-83, 2002.
89. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH et al, Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance, *Neurology*, 52, 971-5, 1999.
90. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R, Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease, *Neurology*, 63, 1187-92, 2004.
91. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ, Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review, *Eur J Pharmacol*, 6; 585(1): 97-108, May, 2008.
92. Rojo L, Sjoberg MK, Hernandez P, Zambrano C, Macioni RB, Roles of Cholesterol and lipids in the etiopathogenesis of Alzheimer's Disease, *J of Biomedicine and Biotechnology*, art ID 73976, p1-17, 2006.

93. Mason RP, Shoemaker WJ, Shajenko L, Chambers TE, Herbette LG, Evidence for changes in the Alzheimer's disease brain cortical membrane structure mediated by cholesterol, *Neurobiol Aging*, 13:413-9, 1992.
94. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R, Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease, *Neurology*, 65(4):545-551, 2005.
95. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al, Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology, *Neurology*, 61(2):199-205, 2003.
96. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M et al, Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer's disease : the Framingham Study, *Arch Intern Med*, 163, 1053-7, 2003.
97. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA, Statins and the risk of dementia, *Lancet*, 356(9242), 1627-1631, 2000.
98. Zanardi A, Leo G, Biagini G, Zoli M, Nicotine and neurodegeneration in ageing, *Toxicol Lett*, 127: 207-15, 2002.
99. Newhouse PA, Potter A, Singh A, Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance, *Curr Opin Pharmacol*, 4: 36-46, 2004.
100. Kukull WA, The association between smoking and Alzheimer's disease: effects of study design and bias, *Biol Psychiatry*, 49: 194-9, 2001.
101. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R, Caloric intake and the risk of Alzheimer disease, *Arch Neurol*, 59, 1258-63, 2002.
102. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Bretelet MM, Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study, *Ann Neurol*, 42, 776-82, 1997.
103. Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Peres K., Dartigues JF., Renaud S., Fish, meat and risk of dementia: cohort study, *BMJ*, 325, 923-4, 2002
104. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB, Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(2): 260-8, feb 2003.
105. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I, An 18-year follow-up of body mass index and risk for Alzheimer's disease, *Arch Intern Med*, 163, 1524-8, 2003.
106. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R et al, Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area, *Rev Neurol*, 153, 185-92, 1997.
107. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS, Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in the older adults, *JAMA*, 289, 1405-13, 2003.

108. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R, Alcohol intake and risk of Alzheimer's disease, *J Am Geriatr Soc*, 52, 540-46, 2004.
109. Truelsen T, Thudium D, Gronbaek M, Copenhagen City Heart Study, Amount and type of alcohol and risk of dementia : the Copenhagen City Heart Study, *Neurology*, 59, 1313-9, 2002.
110. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A et al, Alcohol consumption and risk of dementia : the Rotterdam Study, *Lancet*, 359, 281-6, 2002.
111. Anttila T, Helkala EL, Kareholt I, Fratiglioni L, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto m, Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study, *BMJ*, 329(7465): 539, September 2004.
112. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L, Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease, *Neurology*, 56, 1188-94, 2001.
113. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino Rb et al, Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, 346, 476-83, 2002.
114. in t'Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T et al, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, 345, 1515-21, 2001.
115. Etminan M, Gill S, Samii A, Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies, *BMJ*, 327, 128-33, 2003.
116. De Craen AJ, Gussekloo J, Vrijisen B, Westendorp RG, Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia, *Am J Epidemiol*, 161, 114-20, 2005.
117. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A et al, A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging, *Neurology*, 48, 1517-21, 1997.
118. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS et al, WHIMS Investigators, Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial, *JAMA*, 289, 2651-62, 2003.
119. Helmer C, Damon D, Letenneur L et al, Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study, *Neurology*, 53: 1953-8, 1999.

120. Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D, Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study, *J Gerontol B Psychol Sci Soc sci*, 61(4):213-9, jul 2006.
121. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K et al, Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study, *Lancet*, 355: 1315-9, 2000.
122. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF et al, Social and leisure activities and risk of dementia : a prospective longitudinal study, *J Am Geriatr Soc*, 43: 485-90, 1995.
123. Vinkers DJ, Jacobijn Gussekloo, Stek ML et al, Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study, *BMJ*, 1-4, sept 2004.
124. Fossati P., Dépression et démence, in Belin C., Ergis AM., Moreaud O., *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*, p.657-668, ed. Solal, 2006.
125. Alexopoulos GS., Meyers BS., Young RC., Kakuma T., Silbersweig D., Charlson M., Clinically defined vascular depression, *AM J Psychiatry*, 154:562-5, 1997
126. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL et al, Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study, *Neuroepidemiology*, 28(4): 207-13, 2007.
127. Benetos A, Louis H, Labat C, Nzietsueng R, Vieillissement artériel et démence. Etude cas-contrôles des marqueurs d'âge biologique et artériel chez des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer, 2005.
128. Adam S, Van der Linden M, Ivanoiu A, Juillerat AC, Bechet S, Salmon E, Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: the RI-48 task, *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(5): 477-87, jul 2007.
129. Ivanoiu A, Adam S, Van der Linden M, Salmon E et al, Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *J Neurol*, 252(1): 47-55, jan 2005.
130. Grober E., Buschke H., Crystal H., Bang S., Dresner R., Screening for dementia by memory testing, *Screening for dementia by memory testing*, *Neurology*, 38:900-903, 1988
131. Van der Linden M., Adam S., Agniel A., Baisset-mMouly C., Bardet F., et al., L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage), ed. Solal, 25-41, 2004
132. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, « Mini-Mental State ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12, 189-198, 1975.
133. Folstein MF, *The Birth of the MMS*, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baltimore, 7, 1989.
134. Wechsler D., Standardized memory scale for clinical use, *Journal Psychol*; 19:87-95, 1945

135. Thall LJ, Grundman M, Golden R, Alzheimer's disease : a correlationnal analysis of the Blessed Information-Memory-Concentration Test and the Mini-Mental State Examination, *Neurology*, 36, 262-264, 1986.
136. Morris JC, Edland S, Clark C et al, The Consortium to Establish Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive changes in the longitudinal assesment of probable Alzheimer disease, *Neurology*, 43, 2457-2465, 1993.
137. Knopman D, Gracon S, Observation on the short-term "natural history" of probable Alzheimer's disease in a controlled clinical trial, *Neurology*, 44, 260-265, 1994.
138. Bobholz JH, Brandt J, Assesment of cognitive impairment : relationship of the Dementia Rating Scale to the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 6, 210-213, 1993.
139. Mathis S, Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients, New York : Grune & Stratton ed., 77-121, 1976.
140. Mitrushina M, Satz P, Reliability and validity of the Mini-Mental State Exam in neurologically intact elderly, *J Clin Psychol*, 47, 537-543, 1991.
141. Gagnon M, Letenneur L, Dartigues JF et al, Validity of the Mini-Mental State Examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents, *Neuroepidemiology*, 9, 3, 143-150, 1990.
142. Dick JPR, Guiloff RJ, Stewart A, Mini-Mental State Examination in neurological patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 496-499, 1984.
143. Kukull WA, Larson E, Teri L et al, The MMS examination score and the clinical diagnosis of dementia, *J Clin Epidemiol*, 47, 9, 1061-1067, 1994.
144. ANAES/ Service des recommandations et références professionnelles/ - Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, février 2000.
145. Ritchie K, Fuhrer R, A comparative study of the performance of screening tests for senile dementia using receiver operating characteristics analysis, *J Clin Epidemiol*, 45: 627-37, 1992.
146. Olin JT, Zelinski EM, The 12-months reliability of the Mini-Mental State Examination, *Psychological Assesment*, 3, 427-432, 1991.
147. Schmand B, Jonker C, Hooijer C et al, Subjective memory complaints may announce dementia, *Neurology*, 46, 121-125, 1996.
148. Anthony JC, Leresche L, Niaz U et al, Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients, *Psychol Med*, 12, 397-408, 1982.
149. Bleeker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C et al, Age-specific norms for the Mini-Mental State Examination, *Neurology*, 38, 1565-1568, 1988.

150. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF, Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level, *JAMA*, 269, 2386-91, 1993.
151. Lemaire P, Bherer L, Psychologie du vieillissement. Une perspective cognitive, Ed. De Boeck Université, p.233-235, 2007.
152. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H, Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies, *Am J Epidemiol*, 165(3): 344-350, 2007.
153. Strauss E, Sherman EMS, Spremm O, A Compendium of neuropsychological tests administration Normes and Conventory, Oxford University Press, p.184-187, 2006.
154. Salmon DP, Riekkinen PJ, Katzman R, Zhang M, Jin H, Yu E, Cross-cultural studies of dementia. A comparison of Mini-Mental State Examination performance in Finland and China, *Arch Neurol*, 46, 769-772, 1989.
155. Henderson AS., The epidemiology of Alzheimer's disease, *Brit Med Bullet*, 42:3-10, 1986
156. Davey RJ., Jamieson S., The validity of using the mini mental state examination in NICE guidelines, *J Neurosurg Psychiatry*, february 75(2):343-4, 2004
157. Small BJ, Viitaen M, Backman L, Mini-Mental State Examination item scores as predictors of alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 52(5):299-304, 1997.
158. Ercoli LM, Siddarth P, Dunkin JJ et al, MMSE items predict cognitive decline in persons with genetic risk for Alzheimer's disease, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16(2): 67-73, 2003.
159. Fillenbaum GG, Wilkinson WE, Welsh KA et al, Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subtest of Mini-Mental State Examination items, *Arch Neurol*, 51, 916-921, 1994.
160. Gagnon M, Letenneur L, Dartigues JF et al, Validity of the Mini-Mental State Examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents, *Neuroepidemiology*, 9 : 143-50, 1990.
161. Derousne C, Poitreneau J, Hugonot L et al, Le Mini-Mental State Examination : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien, *Presse Med*, 28, 21, 1141-1148, 1999.
162. Shievitz AL., Tudiver F., Araujo A., Sanghe P., Boyle E., Do elderly people score better on cognitive tests at home?, *Can Fam Physician*, August, 44:1652-6, 1998
163. Blessed G., Tommlinson BE., Roth M., et al., The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subject, *Br J Psychiatry*, 114:797-811, 1968

164. Feher EP, Mahurin BK, Doody RS et al, Establishing the limits of the Mini-Mental State Examination of "subtest", *Arch Neurol*, 49, 87-92, 1992.
165. De Paulo JR, Folstein MF, Gordon B et al, Psychiatric screening on a neurological ward, *Psychol Med*, 10, 125-132, 1980.
166. Blanchet S et coll, Les troubles cognitifs légers de la personne âgée, *Rev Neurol (Paris)*, 158,1 : 29-39, 2002.
167. Benson AD, Slavin MJ, Thanh-Thu Tran BS et al, Screening for Early Alzheimer's Disease: is there still a role for the mini-mental state examination?, *Prim Care Companion, J Clin Psychiatry*, 7(2): 62-67, 2005.
168. Vernier L, Denis P, A propos des échelles d'évaluation des démences. A presentation of dementia-related evaluation scales, *La Revue de Gériatrie*, tome 16, 6, juin 1991.
169. Kay DWK, Henderson AS, Scott P et al, Dementia and depression among the elderly living in hobart community : the effect of the diagnostic criteria on the prevalence rates, *Psychol Med*, 15, 771-788, 1985.
170. Derouesné C, Chatellier G, Kalafat M et al, One to three year follow-up study of 35 patients with Alzheimer's disease: part I: Clinical predictors of progression of the dementia, Agnoli A, Kahn J, Lassen N et al, John Libbey ed., 301-8, 1988.
171. Burns A, Jacoby R, Levy R, Progression of cognitive impairment in Alzheimer disease, *J Am Geriatr Soc*, 39: 39-45, 1991.
172. Clark MC, Sheppard L, Fillenbaum GG et al, Variability in Annual Mini-Mental State Examination Score in Patients with probable Alzheimer disease, *Arch Neurol*, 56: 857-862, 1999.
173. McCarten JR, Rottunda SJ, Kuskowski MA, Change in the mini-mental state exam in Alzheimer's disease over 2 years : the experience of a dementia clinic, *J Alzheimers Dis*, 6(1): 11-15, 2004.
174. Kilada S, Gamaldo A, Grant EA et al, Brief screening tests for the diagnosis of dementia: comparison with the mini-mental state exam, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19(1): 8-16, 2005.
175. Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL et al, Six-items screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research, *J Fam Pract*, 52(1): 15-6, 2003.
176. Garcia de Yebenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV et al, Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level, *Int J of Geriatr Psychiatry*, 18, 10, 925-936, 2003.
177. Huppert FA, Cabelli ST, Matthews FE et al, Brief cognitive assessment in a UK population sample- distributional properties and the relationship between MMSE and an extended mental state examination, *BMC Geriatr*, 5, 7, 2005.

178. Ellis RJ, Kawas C, Koller WC et al, Diagnostic validity of the dementia questionnaire for Alzheimer Disease, *Arch Neurol*, 55(3): 360-5, 1998.
179. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E et al, Diagnostic accuracy of the Eurotest for Dementia: a naturalistic, multicenter phase II study, *BMC Neurology*, 6:15, 2006.
180. Juby A, Tench S, Baker V, The value of Clock Drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State score, *CM AJ*, 15,167: 859-864, 2002.
181. Schramm U, Berger G, Muller R et al, Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population, *Int J Geriatr Psychiatry*, 17(3): 254-60, 2002.
182. Koch HJ, Gurtler K, Szecey A, Correlation of Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Syndrom-Kurztest (SKT) and Clock Test (CT) scores in patients with cognitive impairment assessed by means of multiple regression and response surface analysis, *Arch Gerontol Geriatr*, 40: 7-14, 2005.
183. Nishiwaki Y, Breeze E, Smeeth L et al, Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly, *Am J Epidemiol*, 15, 160: 797-807, 2004.
184. Dubois B., Touchon J., Portet F., Ousset PJ., Vellas B., Michel B., Les « 5 mots ». Un test simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, *Presse Med*, 31 :1696-9, 2002
185. Mahoney R, Johnston K, Katona C et al, The TE4D-Cog: a new test for detecting early dementia in English-speaking populations, *Int J Geriatr Psychiatry*, 20(12): 1172-9, 2005.
186. Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE et al, Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment, *Arch Neurol*, 60(12):1777-81, 2003.
187. Brodaty H, Kemp NM, Low LF, Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment, *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(9): 870-4, 2004.
188. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Facteurs prédictifs cliniques de la progression du decline mnésique léger, *Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif, recherche et pratique clinique*, Volume 13, Serdi Edition, 111-116, 2008
189. Cantegreil-Kallen I., Lieberherr D., Garcia A., Cadilhac M., Rigaud AS., Flahault A., La détection de la maladie d'Alzheimer par le médecin généraliste : résultats d'une enquête préliminaire auprès des médecins du réseau Sentinelles, *La Revue de Médecine Interne*, 25 :548-555, 2004
190. Lawton MP., Brody EM., Assessment of older people : Self-maintaining and instrumental activities of daily living", *Gerontologist* 9:179-186, 1969

191. Thenot C., Utilisation du Mini Mental State Examination ou Test de Folstein en médecine générale, thèse de médecine générale, UHP Nancy, 2000
192. Tangalos EG., Smith GE., Ivnik RJ., Petersen RC., Kokmen E., Kurland LT., Offord KP., Parisi GE., The Mini Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance, *Mayo Clinic Proc*, Sep; 71(9):829-37, 1996
193. Van Hout H., Vernooij-Dassen M., Hoefnagels W., Grol R., Use of mini mental state by GPs to diagnose dementia may be unnecessary, *BMJ*, Jul 17; 319 (7203):190, 1999
194. Fabrigoule C., Lechevallier N., Crasborn L., Dartigues JF., Orgogozo JM., Inter-reliability of scales and tests used to measure mild cognitive impairment by general practitioners and psychologist, *Curr Med Res Opin*. 19(7):603-8, 2003
195. Wetmore S, Feightner J, Gass D, Worrall G, Canadian Consensus Conference on Dementia, *Canadian Family Physician*, Vol 54: 2136-2159, 1999.
196. Guttman R., Altman RD., Nielsen NH., Alzheimer disease. Report of the Council on Scientific Affairs, *Arch Fam Med*, Jul-Aug; 8(4):347-53, 1999
197. The Merck Manual of Geriatrics, Section 5: Delirium and Dementia, Ch. 38: Mental Status Examination, www.merck.com, Dec 2005.
198. Recommandations SFC/SFGG, *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, tome 97, n° 7/8, juillet-août 2004.
199. Haute Autorité de Santé, Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Recommandations. www.has-sante.fr, juillet 2005
200. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi HM., Forecasting the global burden of Alzheimer Disease, *Alzheimer's and Dementia*, 3:186-91, 2007
201. Preux PM., Bernikier D., Tabaraud F., Wereminski N., Ponsard S., Ferley JP., Burbaud F., Dartigues JF., Repérage des troubles cognitifs en médecine générale en Limousin. Etude de faisabilité, *Les synthèses de l'ORS*, fiche n°16, mai 2007
202. INSERM, Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Une expertise collective de l'Inserm, Dossier de presse, novembre 2007.

ANNEXES

MMSE

TEST DUBOIS

GDS

MAC NAIR

CRITERES D'INCLUSION ADELAHYDE

RELATION SCORES COMPOSITES MEMOIRE-SEXE

MMS Folstein. Version du Greco (1998)

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant :

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| 1. En quelle année sommes nous | 0 | coter 0 ou 1 |
| 2. En quelle saison ? | 0 | |
| 3. En quel mois ? | 0 | |
| 4. Quel jour du mois ? | 0 | |
| 5. Quel jour de la semaine | 0 | sous total / 5 |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | | |
|--|---|-----------------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes | 0 | coter 0 ou 1 |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | 0 | |
| 8. Quel est le nom du département ? | 0 | |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | 0 | |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | 0 | sous total / 5 |

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir. Je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | |
|------------|---|----------------|
| 11. cigare | θ | coter 0 ou 1 |
| 12. fleur | θ | |
| 13. porte | θ | sous total / 3 |

ATTENTION ET CALCUL

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | | |
|------------------|---|----------------|
| 14. 100 - 7 (93) | θ | coter 0 ou 1 |
| 15. 93 - 7 (86) | θ | |
| 16. 86 - 7 (79) | θ | |
| 17. 79 - 7 (72) | θ | |
| 18. 72 - 7 (65) | θ | sous total / 5 |

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : "voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers" : EDNOM

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global

RAPPEL

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | |
|------------|---|----------------|
| 19. cigare | θ | |
| 20. fleur | θ | |
| 21. porte | θ | sous total / 3 |

LANGAGE

- | | | |
|---|---|--------------|
| 22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet | θ | coter 0 ou 1 |
| 23. Montrer une montre. Quel est le nom de cet objet ? | θ | |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : "pas de mais, de si, ni de et" | θ | |
| 25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : "écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite, | θ | |
| 26. Pliez-la en deux | θ | |
| 27. Et jetez la par terre | θ | |

28. Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : "FERMEZ LES YEUX" et dire au sujet "faites ce qui est écrit"

0

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant : "voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière"

0

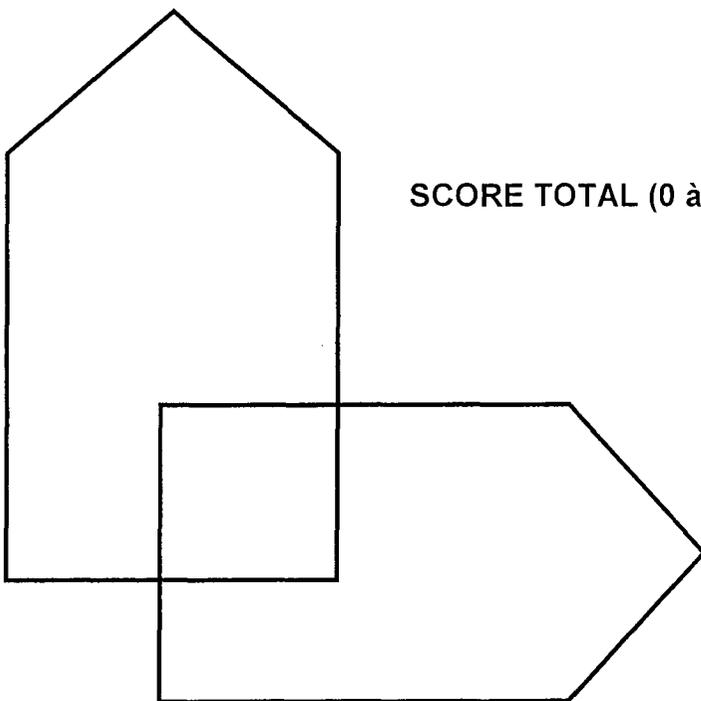
sous total / 8

PRAXIES CONSTRUCTIVES

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander "voulez-vous recopier ce dessin ?"

0

sous total / 1



SCORE TOTAL (0 à 30) : / 30

Musée
Limonade
Sauterelle
Passoire
Camion

Échelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL Lawton) utilisée pour les troubles cognitifs

Capacité à utiliser le téléphone

Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros moi-même
Je compose un petit nombre de numéros bien connus
Je réponds au téléphone, mais je n'appelle pas
Je suis incapable d'utiliser le téléphone

Capacité à utiliser les moyens de transport

Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné
Je ne me déplace pas du tout

Responsabilité pour la prise des médicaments

Je m'occupe moi-même de la prise : dose et horaire
Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
Je suis incapable de les rendre moi-même

Capacité à gérer son budget

Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire les chèques, payer les factures...)
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

D'après Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people : self-maintaining and instrumental activities of daily living . Gerontol kit 1969' 9 : 179-186.

GERIATRIC DEPRESSION SCALE (GDS)

Ce travail de Yesavage et Brink a été validé en population gériatrique comme moyen de diagnostic et de surveillance de la dépression chez le sujet âgé.

Il faut compter un point par réponse anormale.

On peut utiliser l'échelle suivante:

- normal: 0-9
- dépression légère: 10-19
- Dépression sévère: 20-30

Attribuer un point quand la réponse est "oui" aux items en bleu et un point quand la réponse est "non" aux items en rouge

1. Etes-vous satisfait(e) de votre vie?

2. Avez vous renoncé à un grand nombre de vos activités?

3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?

4. Vous ennuyez-vous souvent?

5. Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?

6. Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?

7. Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?

8. Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?

9. Etes-vous heureux(se) la plupart du temps?

10. Avez-vous besoin d'aide dans vos activités?

11. Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?

12. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?

13. L'avenir vous inquiète-t-il?

14. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?

15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?

16. Avez-vous souvent le cafard?

17. Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?

18. Ressassez-vous beaucoup le passé?

19. Trouvez-vous que la vie est passionnante?

20. Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?

21. Avez-vous beaucoup d'énergie?

22. Désespérez-vous de votre situation présente?

23. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre, que les autres ont plus de chance que vous?

- | |
|---|
| 24. Etes-vous souvent irrité(e) par des détails? |
| 25. Eprenevez-vous souvent le besoin de pleurer? |
| 26. Avez-vous du mal à vous concentrer? |
| 27. Etes-vous content(e) de vous lever le matin? |
| 28. Refusez-vous souvent les activités proposées? |
| 29. Vous est-il facile de prendre des décisions? |
| 30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois? |

Sources:

- Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema P, Adey MB, Rose TL: Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist* 1: 37-44, 1982.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 17: 37-49, 1983.
- Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology : A Guide to Assessment and Intervention* 165-173, NY: The Haworth Press, 1986.
- Sheikh JI, Yesavage JA, Brooks JO, III, Friedman LF, Gratzinger P, Hill RD, Zadeik A, Crook T: Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *International Psychogeriatrics* 3: 23-28, 1991.

ECHELLE MAC NAIR

| jamais (0) | rarement (1) | parfois (2) | la plupart du temps (3) |
|--|-----------------|----------------|-------------------------------|
| 1. Avez-vous des difficultés à vous rappeler des événements de l'actualité récente ? | | | |
| 2. Avez-vous des difficultés à suivre un film (ou une émission de TV ou un livre) parce que vous oubliez ce qui vient de se passer ? | | | |
| 3. Vous arrive-t-il d'entrer dans une pièce et de ne plus savoir ce que vous venez chercher ? | | | |
| 4. Vous arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes que vous aviez prévues ou que vous deviez faire (payer des factures, aller à un rendez vous ou à une invitation) ? | | | |
| 5. Avez-vous des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels ? | | | |
| 6. Oubliez-vous le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières ? | | | |
| 7. Vous arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers ? | | | |
| 8. Vous arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels ? | | | |
| 9. Vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz (ou les plaques électriques, ou le robinet, ou la fermeture de la maison) ? | | | |
| 10. Vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce que vous oubliez l'avoir déjà dite ? | | | |
| 11. Avez vous des difficultés à retrouver des noms propres de personnes ou de lieux (acteurs connus, relations, lieux de vacances...) ? | | | |
| 12. Avez-vous des difficultés à apprendre des choses nouvelles (jeux de cartes ou de société, nouvelle recette, mode d'emploi...) ? | | | |
| 13. Avez-vous besoin de tout noter ? | | | |
| 14. Vous arrive-t-il de perdre des objets ? | | | |
| 15. Vous arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire ? | | | |

Un score supérieur à 15 obtenu à cette échelle doit être considéré comme élevé.

Critères d'inclusion

GROUPE L : PATIENTS PRESENTANT UNE LEUCOARAIOSE

- Patients de race caucasienne des deux sexes
- Agés de 60 à 85 ans inclus
- Patients présentant une hypertension, définie par les critères suivants : PAD \geq 90 mmHg et/ou PAS \geq 160 mmHg découverte depuis plus d'un an, traitée et stabilisée (PA < 160/90) depuis au moins un mois avant l'inclusion dans l'essai, quelque soit le traitement
- Patients présentant des plaintes mnésiques caractérisées par un score supérieur à 15 à l'échelle de Mac Nair
- **Patients présentant une leucoaraïose à l'IRM**
- Patients ayant donné par écrit leur consentement pour participer à l'étude
- Patients affiliés à un régime de Sécurité sociale

GROUPE NL : TEMOINS

- Patients de race caucasienne des deux sexes
- Agés de 60 à 85 ans inclus
- Présentant une hypertension, définie par une PAD \geq 90 mmHg et/ou PAS \geq 160 mmHg découverte depuis plus d'un an, traitée et stabilisée (PA < 160/90) depuis au moins un mois avant l'inclusion dans l'essai, quelque soit le traitement
- Présentant des plaintes mnésiques caractérisées par un score supérieur ou égal à 15 à l'échelle de Mac Nair.
- **Ne présentant pas de leucoaraïose à l'IRM cérébrale**
- Patients ayant donné par écrit leur consentement pour participer à l'étude
- Patients affiliés à un régime de Sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Les maladies concomitantes graves (cancers, maladies de système).
- Hypertension secondaire maligne ou sévère (PAD > 120 mmHg ou PAS > 200 mmHg)
- Hypotension sévère
- Insuffisance cardiaque décompensée ou mal équilibrée
- Insuffisance rénale (créatinémie > 25 mg/l) ou insuffisance hépatique (transaminases > au double de la normale)

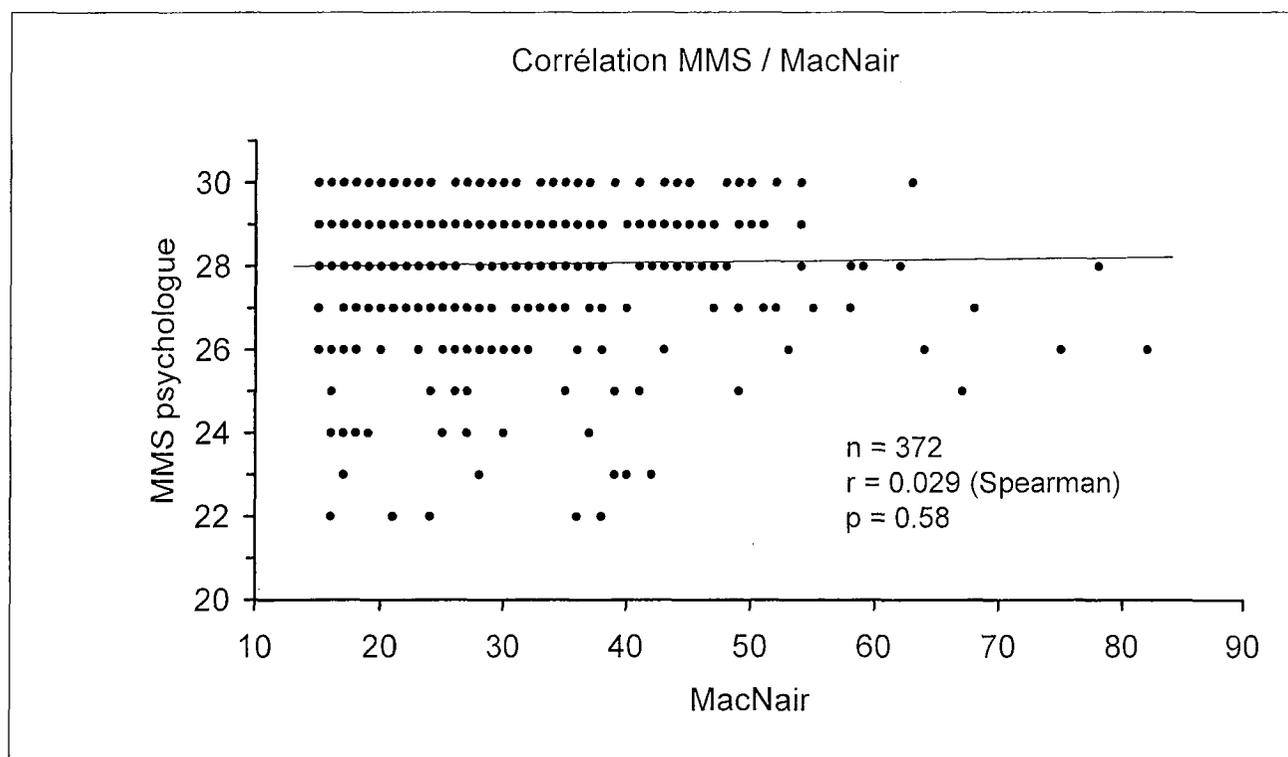
- Obésité morbide (BMI > 40)
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral documenté, avec séquelles au scanner ou à l'IRM cérébrale
- Hydrocéphalie à pression normale
- Processus expansifs cérébraux
- Antécédent de traumatisme crânien avec déficit neurologique secondaire
- Pathologie neurologique sévère (maladie de Parkinson, Syndrome de Korsakoff, SIDA, maladie de Creutzfeldt Jakob, sclérose latérale amyotrophique, ou sclérose en plaques)
- Sujets considérés comme déments, définis par les critères DSM IV
- Sujets suspects de démence présentant un score inférieur à 24/30 au test MMS de Folstein, pour les patients de niveau CEP ou BEPC, et inférieur à 26/30 pour les patients ayant effectué des études supérieures
- Sujets dépressifs suspectés, selon l'échelle de dépression GDS (score > 10)
- Antécédents d'alcoolisme, de toxicomanie ou de troubles psychiatriques sévères
- Sujets prenant des traitements pouvant interférer avec l'évaluation des fonctions cognitives (antiépileptiques, neuroleptiques ou psychotropes à forte dose)
- Personnalité opposante de faible motivation, ou tout autre problème d'ordre émotionnel ou intellectuel, pouvant invalider le consentement, ou limiter les possibilités du patient à se plier aux exigences du protocole

RELATION SCORES COMPOSITES MEMOIRE-SEXE

| sexe | n | m | ds | Med | q1 | q3 | Min | max | Anova p |
|----------|-----|--------|-------|-------|--------|-------|-------|------|------------|
| Masculin | 172 | -0.300 | 0,998 | -0.17 | -0.751 | 0.311 | -4.77 | 1.55 | <0.0001 |
| Feminin | 204 | 0.243 | 0.943 | 0.371 | -0.311 | 0.916 | -3.78 | 2.18 | |

GRAPHIQUES COMPLEMENTAIRES

Relation du MMS avec la plainte mnésique



Score composite MMS psychologue - MacNair

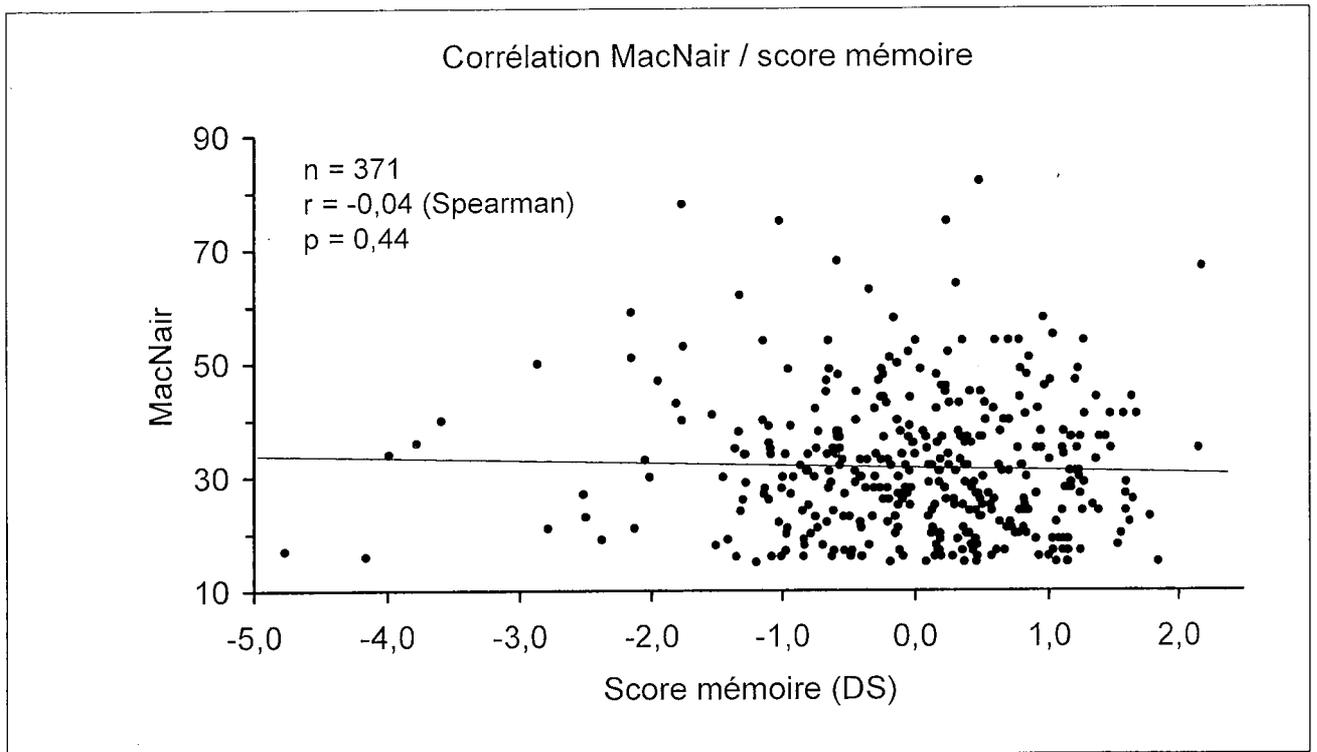
Corrélation MMS-MacNair (Spearman) :

- n = 372
- r = 0.03
- p = 0.58

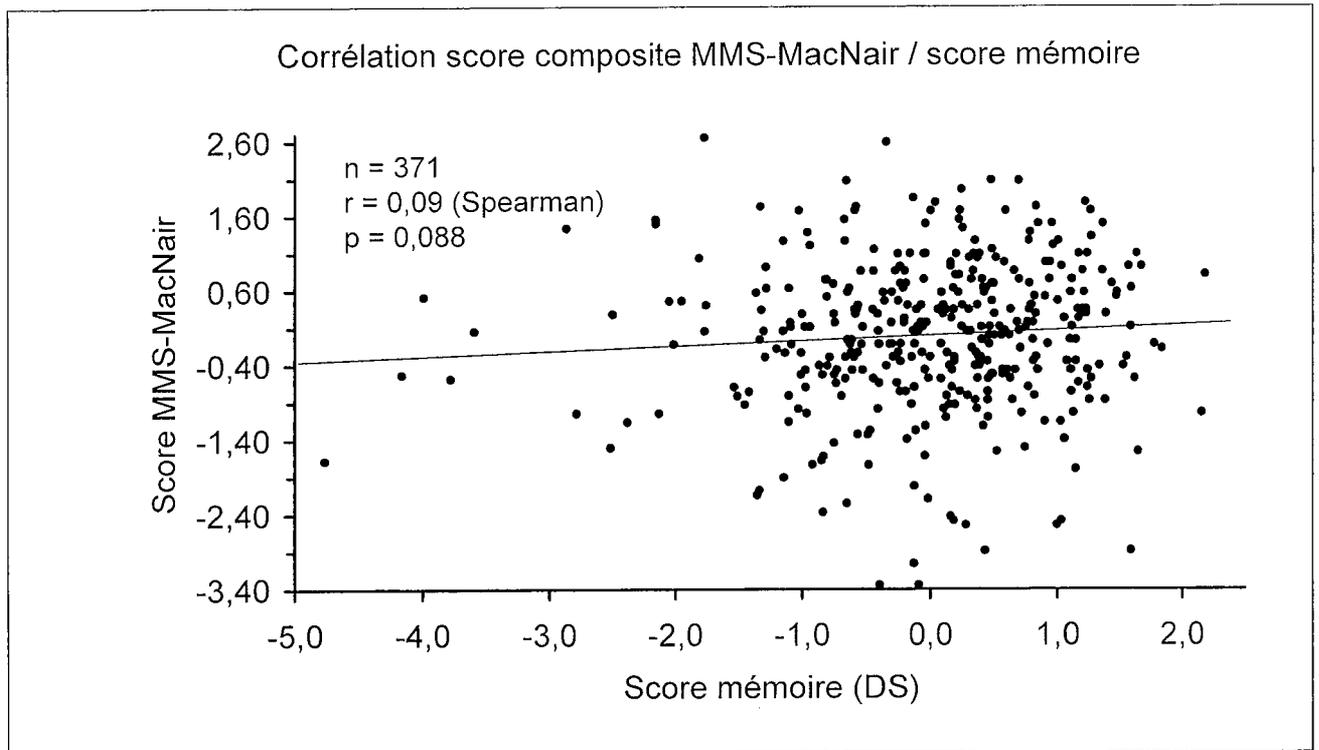
Le score composite est une variable standardisée de moyenne 0 et d'écart type 1.

| n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|-----|---------|---------------|---------|---------|---------|
| 372 | 0.00 | 1.00 | 0.06 | -3.35 | 2.66 |

Corrélation MacNair - score mémoire (Grober-Buschke)



Corrélation score composite MMS-MacNair - score mémoire (Grober-Buschke)



Relation du MMS avec le niveau d'étude

Détail (4 classes)

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|--------------------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| Pas d'études | 49 | 26.9 | 2.3 | 28.0 | 22 | 30 |
| Etudes primaires | 88 | 27.7 | 1.8 | 28.0 | 22 | 30 |
| Etudes secondaires | 160 | 28.2 | 1.6 | 29.0 | 22 | 30 |
| Etudes supérieures | 79 | 28.8 | 1.1 | 29.0 | 26 | 30 |
| Total | 376 | 28.1 | 1.8 | 28.5 | 22 | 30 |

Test de Kruskal-Wallis : $p < 0.0001$

Situation familiale

Détail (5 classes)

| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|---------------------------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| Célibataire | 16 | 28.9 | 0.9 | 29.0 | 27 | 30 |
| Marié(e) | 251 | 28.1 | 1.7 | 29.0 | 22 | 30 |
| Veuf(ve) | 84 | 27.7 | 1.8 | 28.0 | 22 | 30 |
| Vie maritale | 9 | 28.1 | 2.6 | 29.0 | 22 | 30 |
| Divorcé(e) / séparé(e) | 16 | 28.1 | 1.7 | 28.0 | 24 | 30 |
| Total | 376 | 28.1 | 1.8 | 28.5 | 22 | 30 |

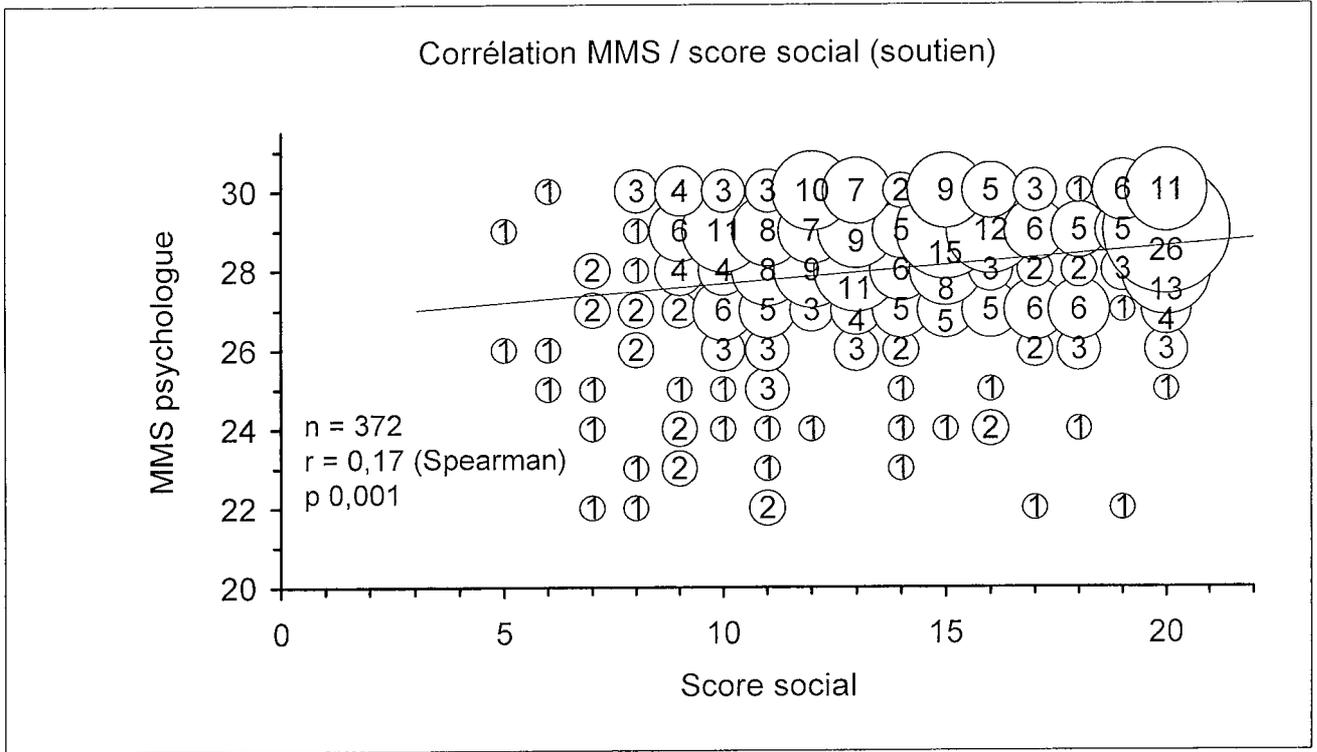
Test de Kruskal-Wallis : $p = 0,043$

Regroupement (2 classes)

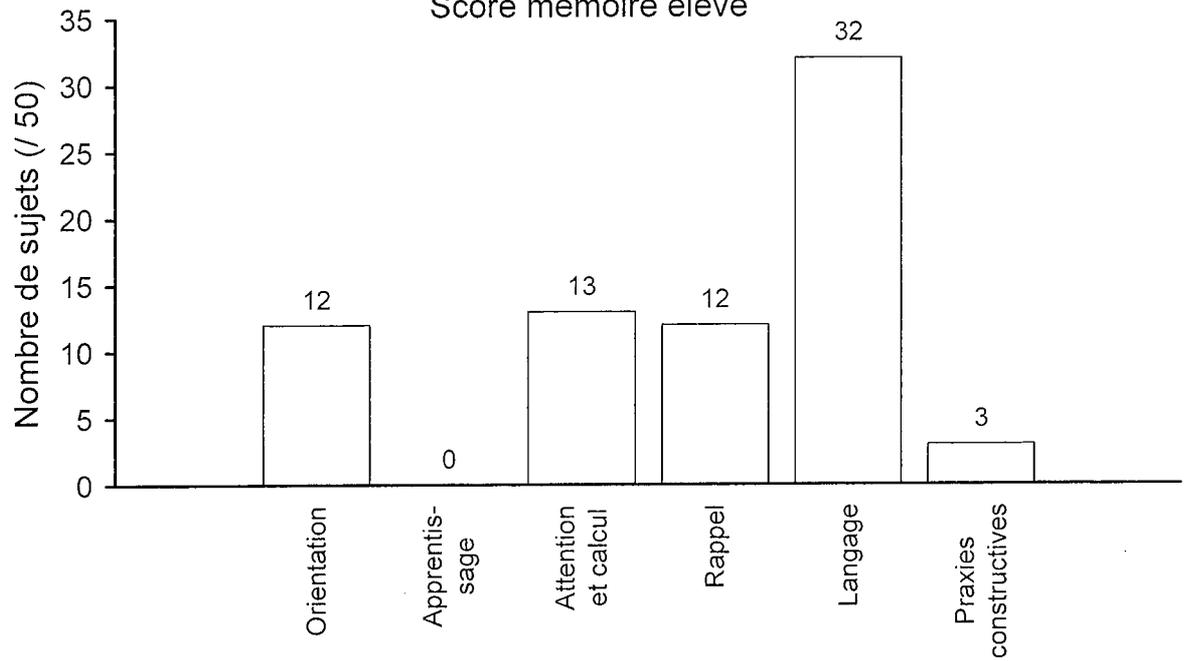
| | n | moyenne | écart type | médiane | minimum | maximum |
|------------------|-----|---------|------------|---------|---------|---------|
| Vie accompagnée | 260 | 28.1 | 1.8 | 29.0 | 22 | 30 |
| Vie en solitaire | 116 | 27.9 | 1.7 | 28.0 | 22 | 30 |
| Total | 376 | 28.1 | 1.8 | 28.5 | 22 | 30 |

Test de Mann-Whitney: $p = 0.17$

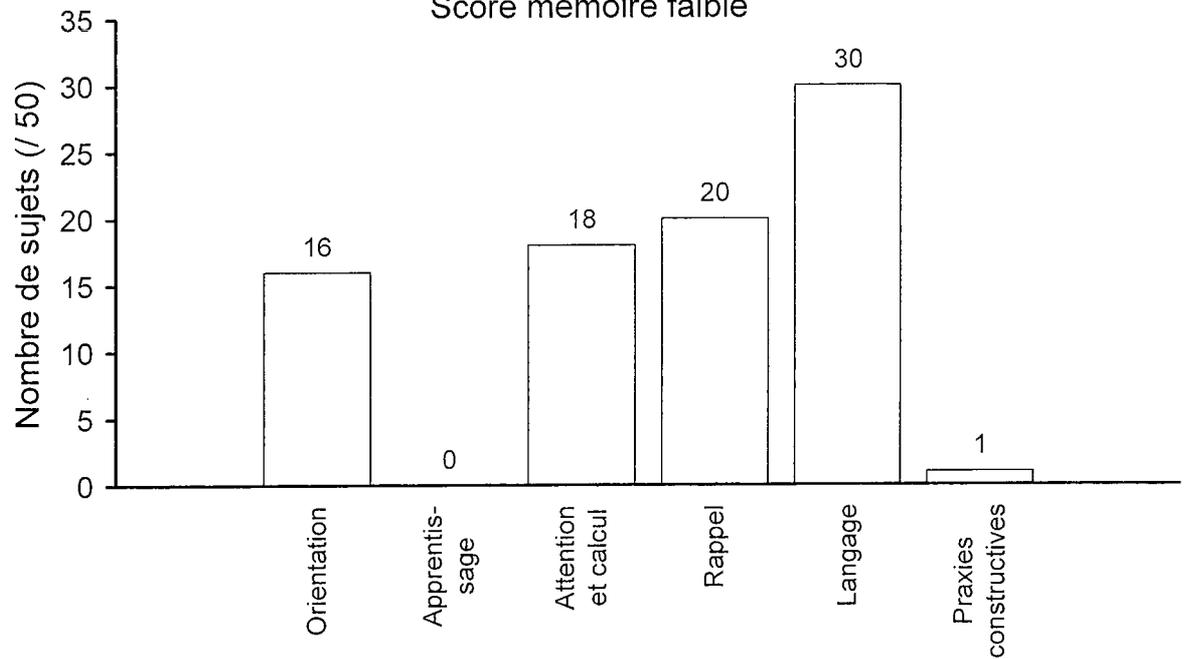
Relation du MMS avec le score social



MMS psychologue - Dimensions avec item(s) perturbé(s)
Score mémoire élevé



MMS psychologue - Dimensions avec item(s) perturbé(s)
Score mémoire faible



VU

NANCY, le 14 octobre 2008

Le Président de Thèse

Professeur F. ZANNAD

NANCY, le 21 octobre 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 16 octobre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME

Le Mini Mental State Examination (MMSE) est un test standardisé d'évaluation cognitive, amplement utilisé en médecine générale et recommandé par la Haute Autorité de Santé dans le dépistage des troubles mnésiques chez le patient âgé hypertendu. Après une mise en contexte concernant la plainte mnésique, les troubles cognitifs du sujet âgé et leur évaluation, nous étudions la pertinence du MMSE chez des patients hypertendus ayant plainte mnésique à partir des données de l'étude ADELAHYDE. La recommandation de la HAS est-elle bien formulée?

The Mini Mental State Examination (MMSE) is a standardised scale for cognitive evaluation, largely used in primary care and recommended by the High Authority of Health (HAS) for the screening of cognitive impairment in old hypertensive patients. After some generalities on memory complaint, on cognitive impairments in old patients and on their evaluation, we make an analysis of the value of the MMSE in hypertensive patients with memory complaint of ADELAHYDE study. Is the HAS recommendation well formulated?

TITRE EN ANGLAIS

Pertinency of Mini Mental State Examination in hypertensive patients in primary care – analysis from ADELAHYDE study patients

THESE de MEDECINE GENERALE – ANNEE 2008

MOTSCLES : Mini Mental State Examination, plainte mnésique, déficit cognitif, hypertension

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
