

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 033

**THESE**

Pour le

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Lauren AUBERT

Née le 10 juin 1984 à Le Chesnay

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2013

---

**IMPACT DU FARDEAU DE COMORBIDITES DANS L'EVOLUTION  
COGNITIVE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DE LA  
DEMENCE MIXTE :**

**UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE  
AU CENTRE AMBULATOIRE NANTAIS DE GERONTOLOGIE**

---

Président : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laure de DECKER

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur Gilles Berrut,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre confiance et vos encouragements au cours de mon cursus de gériatrie et pour cette passion dont vous faites preuve à chacune de vos interventions.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Caroline Hommet,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez prodigué tout au long de cette année.

A Monsieur le Professeur Vincent Camus,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour l'intérêt que vous portez à cette thèse.

A Madame le Docteur Laure de Decker,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'être toujours disponible et présente. Merci pour vos encouragements et votre précieux soutien tout au long de ce travail.

Au Docteur Sophie Pichierri,

Merci pour ta disponibilité et ton aide dans la réalisation de ce travail.

Aux Docteurs Pascal Chevalet, Pierre Lermite et Marielle Berlioz,

Merci pour votre enseignement et votre présence lors de mes stages dans vos services.

Vous avez su alimenter mon amour pour la gériatrie.

Merci aux différentes équipes qui ont jalonné mon parcours. Pour l'accueil, l'enseignement et l'humanité qu'elles m'ont apportés.

A mes parents et mon frère, Raphaël,

Pour leur soutien au cours de ce long parcours que sont les études médicales, pour avoir été présents dans les moments de doutes et d'incertitudes tout comme dans les moments de joie et de bonheur. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir eu confiance en mes choix.

A Monette et Yvonne,

Pour votre soutien et votre amour tout au long de mon enfance et de ma jeune vie d'adulte.

A mes amis,

Pour votre présence à mes côtés dans les bons et les mauvais moments. Merci d'être là.

A Fabien,

Merci pour ton soutien et ton amour.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale  
ADDTC : Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers  
ADL : activities daily living ou activités de la vie quotidienne  
AIBL : Australian  
AICD : APP IntraCellular Domain  
AIT : accident ischémique transitoire  
APOE : apolipoprotéine E  
APP : précurseur du peptide amyloïde  
AVC : accident vasculaire cérébral  
A $\beta$  : amyloïde beta  
CIM : classification internationale des maladies  
CIRS et CIRS-G : Cumulative illness rating scale – geriatric ou score du cumul des pathologies  
DAT-Scan : scintigraphie cérébrale qui marque les récepteur dopaminergique présynaptique  
DOMINO : Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease  
Dr : Docteur  
DSM : disorders and symptoms manual  
EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
GDS : geriatric depression scale ou score de dépression gériatrique  
GIC : Geriatric index of comorbidities ou indice gériatrique de comorbidités  
HAS : haute autorité de santé  
HDJ : hôpital de jour  
HTA : hypertension artérielle  
IADL : instrumentals activities daily living ou activités instrumentales de la vie quotidiennes  
IC : intervalle de confiance  
ICED ou ICD : Index of diseases  
In AChE : Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
MCI : mild cognitive impairment ou trouble cognitif léger  
MMSE : mini-mental status examination  
MNA-SF : Mini-nutritional assessment – short form ou score de nutrition – forme courte

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN : National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OR : Odds Ratio

PAQUID : Personnes âgées quid

PET : Positron Emission Tomography ou, en français, tomographie par émission de positrons

REAL.FR : réseau sur la maladie d'Alzheimer français

SAFES : sujets âgés fragiles évaluation et suivi

SIDA : syndrome immunitaire de déficience acquise

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography = TEMP : Tomographie Computée à Emission de Photon Unique

TD : transporteurs de dopamine

TIBI : Total illness burden index ou indice

VBM : morphologie basée sur les voxels

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## TABLE DES MATIERES

PREAMBULE .....	9
INTRODUCTION .....	9
<b>1) LA MALADIE D'ALZHEIMER :</b> .....	10
<b>a) Épidémiologie :</b> .....	10
i) Au niveau mondial : .....	10
ii) Au niveau européen : .....	11
iii) En France : .....	11
<b>b) Physiopathologie :</b> .....	11
i) Dégénérescence neurofibrillaire : .....	12
ii) Plaques amyloïdes : .....	12
<b>c) Génétique :</b> .....	14
<b>d) Diagnostic :</b> .....	15
i) diagnostic precoce : .....	15
(1) <b>LE MMSE :</b> .....	16
(2) autres tests : .....	17
ii) Critères diagnostics : .....	18
(1) DSM-IV-TR : .....	18
(2) NINCDS-ADRDA : .....	19
(3) Les autres marqueurs : .....	20
<b>e) Evolution et Déclin cognitif rapide :</b> .....	21
i) Espérance de vie : .....	21
ii) Les stades : .....	21
(1) Le stade pré-déméntiel : .....	21
(2) Les stades de la maladie d'Alzheimer : .....	22
iii) Le déclin cognitif rapide : .....	23
<b>f) La prise en charge :</b> .....	25
i) Les inhibiteurs de la cholinestérase : .....	25
ii) La mémantine : .....	26
iii) Prescription des traitements anti-Alzheimer en France : .....	26
iv) Traitements non médicamenteux : .....	27
<b>g) La démence mixte :</b> .....	28
<b>2) LES COMORBIDITES :</b> .....	30
<b>a) Définition :</b> .....	30
<b>b) Scores de comorbidités en gériatrie :</b> .....	31
i) Cumulative Illness Rating Scale : .....	31
ii) Indice de charlson : .....	32
iii) Index of coexistent Disease: .....	32
iv) Indice de kaplan-feinstein : .....	33
v) Geriatric Index of Comorbidity : .....	33

<b>c) Comorbidités et Démence :</b> .....	34
i) Les pathologies cardiovasculaires :.....	34
(1) L'hypertension artérielle :.....	35
(2) La maladie athéromateuse :.....	35
(3) Le diabète :.....	35
(4) Les maladies cérébro-vasculaires :.....	35
ii) L'insuffisance rénale :.....	36
iii) Le SIDA :.....	36
iv) Les pathologies psychiatriques :.....	36
(1) La dépression :.....	36
(2) Les troubles psychotiques :.....	37
v) Les troubles endocriniens :.....	37
vi) La dénutrition :.....	37
JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ETUDE .....	38
MATERIEL ET METHODE .....	40
<b>3) concept et organisation de l'étude</b> .....	40
<b>a) type d'étude et population étudiée</b> .....	40
<b>b) variables étudiées</b> .....	41
i) Facteur principal étudié : les comorbidités .....	41
ii) Facteurs de confusion : .....	43
(1) L'âge et le sexe .....	43
(2) Le type de démence et le stade.....	43
(3) Le lieu de vie.....	43
(4) La présence d'un aidant .....	43
(5) Les traitements .....	43
(6) L'état nutritionnel .....	44
(7) L'autonomie.....	44
(8) Les événements intercurrents.....	44
<b>c) critère de jugement : déclin cognitif rapide</b> .....	45
<b>d) analyse statistique</b> .....	45
i) Analyse descriptive :.....	46
ii) Etude analytique : .....	46
RESULTATS .....	47
<b>4) population</b> .....	47
<b>5) déclin cognitif rapide</b> .....	51
<b>6) Caractéristiques des groupes « déclin rapide » / « sans déclin rapide »</b> .....	51
<b>7) Facteurs associés au déclin cognitif rapide</b> .....	53
<b>a) place des comorbidités : indice de Charlson</b> .....	55
<b>b) impact du lieu de vie</b> .....	56
<b>c) Particularités de la démence au stade modéré</b> .....	56

DISCUSSION .....	56
<b>8) Declin cognitif rapide et fardeau de comorbidités :</b> .....	57
<b>9) Le déclin cognitif rapide, d'autres facteurs associés :</b> .....	59
<b>a) Le lieu de vie :</b> .....	59
<b>b) Le stade de la démence :</b> .....	60
<b>c) Les autres facteurs :</b> .....	61
i) L'âge et le sexe : .....	61
ii) La dépression : .....	61
iii) Les traitements anti-Alzheimer : .....	62
iv) L'hospitalisation : .....	62
<b>10) Biais et limites de l'étude :</b> .....	63
<b>a) Le concept de déclin cognitif rapide :</b> .....	63
<b>b) Le lieu de vie :</b> .....	65
<b>c) Autres facteurs :</b> .....	65
i) Le risque de chute : .....	65
ii) Le niveau socio-éducatif : .....	65
iii) La génétique : .....	66
CONCLUSION .....	66
Bibliographie : .....	68
Annexe 1 : MMSE .....	79
Annexe 2 : Indice de Charlson .....	80
Annexe 3 : CIRS .....	81
Annexe 4 : ICED .....	82
Annexe 5 : Indice de Kaplan-Feinstein .....	84
Annexe 6: Geriatric Index of Comorbidity .....	85
Annexe 7: ADL .....	85
Annexe 8 : IADL .....	86
Annexe 9 : MNA-SF .....	87

---

## PREAMBULE

Depuis quelques décennies, l'allongement de l'espérance de vie est sans précédent. De ce fait, la population mondiale vieillit. Les sujets définis comme âgés, d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), sont les personnes de 65 ans et plus <sup>1</sup>. En 1990, ils représentaient 14% de la population mondiale totale et passeront à 20% en 2015 <sup>2</sup>. Les épidémiologistes de l'INSEE prévoient une poursuite de ce phénomène jusqu'en 2060, avec alors 30% de la population mondiale âgée de 65 ans et plus <sup>3</sup>. De façon concomitante, la prévalence de la démence augmente avec l'âge <sup>4</sup>. De ce fait, le vieillissement de la population est associé à une augmentation du nombre de personnes atteintes de pathologies démentielles. La maladie d'Alzheimer est une des principales étiologies de démence <sup>4</sup>. Elle représenterait, à elle seule, deux tiers des causes de syndrome démentiel dans le monde <sup>5</sup>. La maladie d'Alzheimer est donc au cœur des problématiques de santé publique <sup>6</sup>.

De plus, le nombre moyen de pathologies aiguës ou chroniques touchant une personne augmente avec l'âge <sup>7</sup>. Cela entraîne ainsi un alourdissement du fardeau de comorbidités, défini comme le « poids » des pathologies aiguës ou chroniques interagissant avec une pathologie cible, chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer <sup>8, 9</sup>.

Il existe probablement une relation, au-delà du lien épidémiologique observé, entre la prévalence de la démence et celle des comorbidités <sup>10</sup>. En effet, un niveau élevé de fardeau de comorbidités chez un individu est associé à des conséquences multiples sur son état de santé <sup>9</sup>. Cependant, la question de l'influence du fardeau de comorbidités sur la survenue et l'évolution de la maladie d'Alzheimer est encore peu étudiée. Le lien entre l'évolution cognitive des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou bien d'une démence mixte, en particulier le déclin cognitif rapide, facteur de gravité de la maladie, et le fardeau de comorbidités reste très peu décrit dans la littérature <sup>11</sup>.

En s'appuyant sur l'observation de patients de 65 ans et plus, atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte, nous avons donc fait l'hypothèse qu'un fardeau de comorbidités plus lourd est associé à un déclin cognitif rapide.

---

## INTRODUCTION

## 1) LA MALADIE D'ALZHEIMER :

La maladie d'Alzheimer a été décrite en 1906 par le Dr Aloïs Alzheimer, qui lui a d'ailleurs donné son nom <sup>12</sup>. Puis le Dr Kraepelin a décrit, quelques années plus tard, la « démence présénile » <sup>13</sup>. Il a ensuite été relayé par les Dr Delay et Brion <sup>14</sup>. Ils ont, à eux deux, repris les études réalisées sur la démence entre 1920 et 1960 et ont redéfini le terme de « démence présénile » <sup>14</sup>. Ce terme a été employé jusqu'en 1976, année où le Dr Katzman a découvert que deux tiers des démences séniles étaient en fait des démences de type Alzheimer <sup>4</sup>. En conséquence, le terme de « démence sénile » a alors disparu du langage médical cédant la place aux termes de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire, et autres démences spécifiques.

### A) ÉPIDEMIOLOGIE :

#### I) AU NIVEAU MONDIAL :

En 2000, la prévalence des démences toutes étiologies confondues variait entre les pays, allant de 1 à 6,4% de la population âgée <sup>13, 15</sup>. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer représenteraient les deux tiers des personnes présentant un syndrome démentiel dans la plupart des pays <sup>5</sup>. Une particularité ethnique est observée au Japon, car plus de la moitié de leurs patients déments sont atteints de démences vasculaires <sup>16</sup>. La maladie d'Alzheimer y représente donc moins de la moitié des étiologies de démences. L'évaluation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer est difficile. Elle varie avec l'âge <sup>15</sup> et le pays <sup>15</sup>, mais est probablement sous-estimée du fait de l'absence de diagnostic étiologique quand les démences sont découvertes à un stade sévère, ou bien, du fait de l'absence de consultation spécialisée <sup>17</sup>. L'échelle de critères utilisée pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer a également son influence sur la prévalence <sup>18, 19</sup>. Le sexe féminin semble majorer l'incidence de la maladie d'Alzheimer après 75 ans <sup>16</sup>. Le niveau éducatif est également à prendre en compte <sup>20</sup>. En effet, les patients présentant un niveau éducatif bas ont une prévalence plus élevée pour la maladie d'Alzheimer en comparaison avec ceux présentant un niveau d'éducatifs moyen ou haut, pour un âge similaire <sup>21</sup>.

## II) AU NIVEAU EUROPEEN :

Une méta-analyse de données européennes issue d'Eurodem, portant sur 11 études réalisées avant 2000 chez les personnes de 65 ans et plus, retrouvait une prévalence de 6,4 % pour les démences toutes causes confondues, avec 4,4 % pour la prévalence de la maladie d'Alzheimer et 1,6 % pour celle des démences vasculaires<sup>15</sup>. En Europe en 2005, les taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer pour les sujets de 65 ans et plus, toujours selon les données d'Eurodem, se situaient entre 5,9 % pour l'Italie et 9,4 % pour les Pays-Bas<sup>22</sup>. Des taux plus élevés étaient observés chez les femmes, surtout au-delà de 75 ans<sup>23</sup>.

## III) EN FRANCE :

La prévalence de la maladie d'Alzheimer avant 50 ans est seulement de 0,1% en France<sup>21</sup>. Elle croît de façon exponentielle à partir de 65 ans, où la prévalence de la maladie d'Alzheimer passe à 1-2% et elle se multiplie au moins par dix après 85 ans, en passant à 10-30%<sup>21</sup>. D'après la cohorte PAQUID en 2003, la maladie d'Alzheimer représentait 80% des étiologies de démence en France<sup>4</sup>. En 2010, le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer atteignait, selon l'INSERM, 860 000 personnes en France<sup>24</sup>. Au-delà de 75 ans, la maladie d'Alzheimer toucherait environ 13 % des hommes et 20,5 % des femmes. L'incidence de la maladie d'Alzheimer est évaluée à 220 000 nouveaux cas par an en France actuellement<sup>17</sup>. La prévalence de cette maladie, selon l'estimation des épidémiologistes de Bordeaux, augmenterait à près de 1 200 000 personnes en 2020 et 2 100 000 personnes en 2040<sup>17</sup>.

## B) PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore entièrement élucidés, mais les données actuelles de la science nous permettent d'en comprendre les grands axes. Des phénomènes d'accumulations protéiques ont été mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer<sup>13</sup>. Ces phénomènes sont retrouvés dans un groupe de pathologies appelé les maladies neuro-dégénératives. Dans la maladie d'Alzheimer, deux grandes lésions neuropathologiques liées à des accumulations protéiques ont été découvertes : la dégénérescence neurofibrillaire et la plaque amyloïde<sup>25</sup>. Ces lésions ont été localisées en abondance dans la substance grise du néocortex cérébral<sup>25</sup>.

## I) DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE :

En 1906, le Dr Aloïs Alzheimer a décrit les premières lésions de la maladie d'Alzheimer, qu'il a nommé les corps figés<sup>12</sup>. Le Dr Alzheimer avait mis en évidence, par des techniques d'imprégnation argentique, la présence de dépôts intracellulaires au niveau des cellules nerveuses de l'hippocampe<sup>12</sup>. Des découvertes au cours du vingtième siècle ont ensuite permis de mieux comprendre la structure de ces corps figés. Ces-derniers sont composés de fibrilles formées de filaments caractéristiques, appelés les paires de filaments appariés en hélice<sup>13</sup>. Ces filaments sont eux-mêmes constitués de protéines microtubulaires, appelées les protéines Tau<sup>26</sup>. Dans le neurone sain, les protéines Tau stabilisent les microtubules, filaments du cytosquelette, jouant ainsi un rôle prépondérant dans les mécanismes de transport intra-neuronal, au niveau cérébral<sup>26</sup>. Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, les protéines Tau qui composent les corps figés présentent une phosphorylation anormale. Cette phosphorylation semble être à l'origine de leur agrégation pathologique en filaments appariés en hélice<sup>26</sup>. Ces filaments peuvent être utilisés comme des marqueurs ultrastructuraux du processus dégénératif observé dans la maladie Alzheimer. Les corps figés sont aujourd'hui appelés : dégénérescences neurofibrillaires<sup>13</sup>. La présence de ces dégénérescences neurofibrillaires semblent liée à l'âge<sup>27</sup>. En effet, elle n'est que rarement retrouvée dans le cerveau humain à l'âge de 50 ans, alors qu'elle l'est systématiquement à l'âge de 75 ans<sup>28</sup>. Une chronologie de l'apparition de ces lésions a été mise en évidence par les neuropathologistes. Les accumulations protéiques commencent essentiellement dans la région hippocampique, au niveau du cortex entorhinal, et se propagent dans les régions temporales pendant la phase infra-clinique de la maladie. Puis l'évolution se fait vers les régions corticales associatives et signalent l'apparition des premiers symptômes<sup>29</sup>. Aux derniers stades de la maladie, la dégénérescence neurofibrillaire envahit la totalité des aires cérébrales et de nombreux noyaux sous-corticaux<sup>29</sup>.

## II) PLAQUES AMYLOÏDES :

La seconde lésion retrouvée dans la maladie d'Alzheimer a été décrite par Oskar Fisher et Alois Alzheimer en 1907, sous le nom de nécrose miliaire<sup>30</sup>. Elle a été appelée par la suite la plaque sénile<sup>31</sup>. A l'inverse de la dégénérescence neurofibrillaire, la plaque sénile est localisée à l'extérieur des cellules neuronales du cortex cérébral<sup>25</sup>. Il a fallu attendre 1927 pour que le Dr Divry découvre, par histochimie, la composition de ces dépôts. Dans un premier temps, la coloration rouge congo a permis de mettre en évidence la présence de peptides amyloïdes dans ces dépôts. Dans un second temps, leur caractère biréfringent a rendu possible la découverte de leur structure  $\beta$ -plissée, caractéristique de ces peptides amyloïdes, appelé peptides  $\beta$ -amyloïdes<sup>13</sup>. A cette même époque, cette seconde lésion, spécifique de la maladie d'Alzheimer, prit le nom de plaque amyloïde<sup>13</sup>. De manière générale, la substance amyloïde est formée de filaments compacts, de quelques nanomètres, situés dans le domaine extracellulaire<sup>13</sup>. Le peptide amyloïde est un fragment protéolytique d'une protéine de plus grande taille : l'amyloïde protein precursor, APP<sup>13</sup>. Grâce à une technique de repérage du peptide  $\beta$ -amyloïde par des anticorps dirigés contre lui-même, les plaques amyloïdes ont pu être localisées au niveau cérébral<sup>32</sup>. La présence de dépôts amyloïdes est étendue à la quasi-totalité du cortex cérébral. Ces dépôts sont préférentiellement localisés dans la substance grise corticale, et surtout dans les couches néocorticales II et III et dans la région hippocampique<sup>32</sup>. La présence du peptide  $\beta$ -amyloïde a également été retrouvée au sein des parois artériolaires et des capillaires, plus connue sous le nom d'angiopathie amyloïde<sup>13</sup>. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, les peptides  $\beta$ -amyloïdes présents au niveau des dépôts extracellulaires sont spécifiques. Deux isoformes pathologiques des peptides  $\beta$ -amyloïdes ont été isolées au niveau des plaques amyloïdes cérébrales : l'un isoforme de 40 acides aminés et l'autre de 42 acides aminés, appelés respectivement A $\beta$  1-40 et A $\beta$  1-42)<sup>32</sup>. Le peptide A $\beta$  1-42 prédomine au niveau des dépôts diffus d'angiopathie amyloïde cérébrale, alors que le peptide A $\beta$  1-40 prédomine au niveau plaques amyloïdes cérébrales, plus compacts<sup>32</sup>. Autour de ces plaques, des neurites atteintes de dégénérescence neurofibrillaire sont présentes, formant ainsi les plaques séniles.

Le diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer repose sur l'identification de ces inclusions protéiques. Les études physiopathologiques ne permettent pas de déterminer si ces lésions sont une cause ou bien une conséquence de la maladie d'Alzheimer elle-même<sup>33</sup>.

D'autres lésions sont associées à ces deux lésions principales décrites ci-dessus. Des pertes neuronales et surtout des pertes synaptiques ont été mises en évidence<sup>34</sup>. La corrélation entre la perte synaptique et le déficit cognitif des patients reste controversée<sup>35</sup>. Il existe aussi

des lésions dites « réactionnelles » liées à des processus d'inflammation et de neurogénèse<sup>13</sup>. Des protéines issues de ces lésions ont été mises en évidence, des antiprotéases tels que l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine et des facteurs du complément, qui interviennent dans les processus inflammatoires<sup>36</sup>. D'autres composés semblent intervenir dans ces lésions « réactionnelles » comme le peptide amyloïde P, la protéine pré-synaptique NACP, certaines héparanes sulfates protéoglycanes et également l'apolipoprotéine E<sup>13</sup>.

### C) GENETIQUE :

Deux formes de la maladie d'Alzheimer existent, la forme sporadique, sans chaîne continue de transmission, et la forme familiale<sup>13</sup>. La forme sporadique est de loin la plus fréquente et représente 99% des maladies d'Alzheimer<sup>13</sup>. Des études se sont intéressées aux gènes responsables de la synthèse du peptide  $\beta$ -amyloïde, et donc aux gènes responsables de la synthèse de son précurseur, l'APP<sup>37</sup>. Le gène de l'APP est localisé sur le chromosome 21. Cette localisation permet de mieux comprendre la plus grande présence de plaques amyloïdes chez les patients porteurs d'une trisomie 21, comparé à la population générale<sup>37</sup>. Chez ces derniers, la prévalence concernant la maladie d'Alzheimer est plus importante que dans la population générale, avec un âge d'apparition de cette maladie plus précoce<sup>37</sup>.

Trois autres gènes semblent impliqués dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer. Ces gènes sont les gènes préséniles 1 et 2 qui sont respectivement localisés sur les chromosomes 14 et 1<sup>38</sup>, ainsi que le gène responsable de la synthèse de l'apolipoprotéine E (APOE), localisé sur le chromosome 19<sup>39</sup>. Des études réalisées chez des populations de jumeaux ont pu démontrer l'implication de ces gènes dans la survenue de la maladie d'Alzheimer<sup>40</sup>. Les mutations des gènes préséniles 1 et 2, et celles concernant le gène de l'APP, sont très nombreuses, et rendent donc impossible tout dépistage. Ces mutations se transmettent de façon autosomique dominante<sup>40</sup>. Elles sont associées aux formes précoces, avant 65 ans, de maladie d'Alzheimer, que celles-ci soit d'origine sporadique ou familiale<sup>38</sup>. Cependant, les mutations de ces gènes joueraient un rôle dans 80% des formes familiales de maladie d'Alzheimer<sup>41</sup>. En effet, chez les personnes apparentées au premier degré avec un parent atteint d'une maladie d'Alzheimer, le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer augmente de plus de 5% par tranche de 5 années de vie à partir de 65 ans par rapport à la population générale au même âge<sup>40</sup>. Il est donc de 5% à 70ans et évolue jusqu'à 40% à 95 ans<sup>40</sup>. D'autres études ciblées sur le gène de l'APOE ont découvert trois isoformes alléliques:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 et  $\epsilon$ 4. Une association entre l'allèle  $\epsilon$ 4 et les formes tardives de maladies d'Alzheimer a été retrouvée<sup>40</sup>. Les formes tardives sont définies comme apparues à 65 ans ou plus, a contrario

des formes précoces apparue avant 65 ans <sup>42</sup>. Chez les patients présentant une homozygotie  $\epsilon 4/\epsilon 4$  pour le gène de l'APOE, leur risque de développer une maladie d'Alzheimer serait multiplié par 4 entre 60 et 69 ans, en comparaison avec la population générale <sup>43</sup>. Leur risque serait multiplié par 2 avant 60 ans et après 80 ans <sup>43</sup>. Cette majoration du risque de développer une maladie d'Alzheimer était également observée chez les sujets hétérozygotes pour l'allèle  $\epsilon 4$  du gène APOE. Cet allèle  $\epsilon 4$  est donc reconnu comme un facteur de risque majeur de survenue d'une maladie d'Alzheimer dans la population caucasienne, indépendamment du sexe <sup>38</sup>. Chez les patients porteurs d'une trisomie 21, le sexe mâle <sup>44</sup> et également la présence d'un allèle  $\epsilon 4$  du gène APOE <sup>45</sup> favoriseraient un début précoce de la maladie d'Alzheimer. Dans la population générale, l'allèle  $\epsilon 4$  est présent dans le génome de 20 à 30% des caucasiens dans sa forme hétérozygote et 2 à 3% dans sa forme homozygote <sup>38</sup>. Il ne peut donc pas être un critère diagnostic, mais montre bien l'assise génétique de la maladie d'Alzheimer <sup>39</sup>. Dans certaines études, un lien a été mis en évidence entre cet allèle  $\epsilon 4$  et la sévérité des troubles mnésiques, du déficit cholinergique, de l'atrophie hippocampique, et également du déclin cognitif rapide <sup>46</sup> ; mais ces résultats restent à reconfirmer. A l'inverse, l'allèle  $\epsilon 2$  du gène de l'APOE serait protecteur <sup>47</sup>.

En conclusion, les principaux facteurs de risque de maladie d'Alzheimer sur le plan génétique sont surtout la trisomie 21, un antécédent familial de maladie d'Alzheimer au premier degré et une homozygotie pour l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'APOE.

## **D) DIAGNOSTIC :**

Il est important de pouvoir proposer au moment opportun un diagnostic des troubles cognitifs. En effet, le diagnostic de démence est parfois posé de façon trop tardive, voir même à un stade très avancé de la maladie, ne permettant plus la recherche du diagnostic étiologique intégrant un bilan neuropsychologique <sup>6</sup>. De ce fait, les possibilités thérapeutiques en sont limitées <sup>6</sup>. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est souvent fait un à deux ans après l'apparition des premiers symptômes démentiels, ces derniers étant souvent minimisés par l'entourage, surtout après 70 ans <sup>34</sup>.

## **I) DIAGNOSTIC PRECOCE :**

Un diagnostic précoce, dès l'apparition des premiers symptômes, est à privilégier afin de permettre une reconnaissance de la maladie et une meilleure prise en charge du patient ainsi que de son entourage. « Le diagnostic précoce permet d'informer le patient et la famille sur la

maladie, à un moment où le patient est à un stade paucisymptomatique, lui permettant d'être acteur de sa maladie », recommandait l'HAS (Haute Autorité de Santé) en décembre 2011<sup>6</sup>. Un dépistage ou plutôt repérage des troubles cognitifs est à proposer aux patients consultant pour les motifs suivants : une plainte cognitive ou psychique émanant d'eux-mêmes ou de leur entourage, un changement psychocomportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée, la présence d'un symptôme pouvant accompagner, révéler ou provoquer un déclin cognitif (chute, syndrome confusionnel, accident vasculaire cérébral, etc)<sup>6</sup>. L'entrée en structure d'hébergement peut également être l'occasion d'une évaluation cognitive<sup>6</sup>. Le repérage des troubles cognitifs s'effectue en général lors d'une consultation dédiée. Il se complète par une évaluation neuropsychologique et également par des examens cliniques complémentaires afin de pouvoir poser ensuite un diagnostic<sup>6</sup>. Plusieurs tests neuropsychologiques permettent d'évaluer les capacités cognitives d'une personne. Un des tests les plus utilisés sur le plan international pour le diagnostic des troubles cognitifs est le mini mental score examination ou MMSE<sup>48</sup>.

#### (1) LE MMSE :

Le mini mental score examination de Folstein et al<sup>49</sup> est utilisé à la fois pour le repérage des troubles cognitifs et également pour leur suivi. Il est coté de 0 à 30. Il a été validé en français par le groupe GRECO<sup>50</sup> et cette forme française du MMSE est jointe en annexe. Ce test permet d'évaluer plusieurs caractéristiques cognitives : l'orientation temporo-spatiale dans une première partie comprenant 10 questions, la mémoire avec le test des 3 mots utilisant un rappel immédiat et différé, une épreuve de calcul mental et d'attention, et également une épreuve de reconnaissance d'objets faisant intervenir la mémoire sémantique, une épreuve de lecture, une de compréhension et une épreuve visuo-construtive avec la reproduction d'un dessin sur copie<sup>51</sup>. Ce test est un des plus robustes<sup>50</sup>. Sa spécificité et sa sensibilité ont été optimisées par plusieurs équipes, mais également les limites de son utilisation qui sont maintenant bien connues<sup>52</sup>. En effet, le MMSE se limite au repérage des troubles cognitifs, et n'est aucunement un test diagnostique<sup>53</sup>. Cependant, ce test n'est pas adapté pour une maladie d'Alzheimer débutante ou un stade pré-démontiel, il n'est pas assez sensible pour la détection d'un trouble cognitif isolé débutant<sup>54</sup>. Le seuil du MMSE estimé comme le plus discriminant pour le repérage des troubles cognitifs a été fixé à 24 initialement<sup>55</sup>. Pour évaluer ce seuil, les critères diagnostics de démence du DSM-III ont été utilisés pour comparer les patients diagnostiqués déments avec leur score au MMSE<sup>56</sup>. La sensibilité du MMSE pour la détection de la démence était de 63% et sa spécificité de 89%<sup>56</sup>. Toutefois, le score au MMSE, pour les personnes n'ayant aucun trouble cognitif, est fonction de leur âge et

de leur niveau socio-éducatif<sup>48</sup>. Concernant l'influence de l'âge sur le MMSE, une étude réalisée à Baltimore en 1988 a montré que la décroissance du score au MMSE était en lien avec l'âge, en absence de troubles cognitifs<sup>57</sup>. Des normes pour le score au MMSE en fonction de l'âge ont donc été définies. Ces normes sont de 29 à 40 ans, de 28 à partir de 50 ans et passent à 26 après 80 ans<sup>57</sup>. Pour le niveau socio-éducatif des patients, il est plus difficile de l'évaluer<sup>58</sup>. Mais en se basant sur leur niveau d'études, il a été démontré qu'un MMSE normal était attendu supérieur ou égal à 24 pour les personnes ayant un niveau d'études faible, supérieur ou égal à 26 pour ceux ayant un niveau moyen et supérieur à 28 pour ceux disposant d'un niveau d'étude élevé<sup>58</sup>. De plus, chez les personnes possédant un haut niveau socio-éducatif, le MMSE est un mauvais test de repérage des troubles cognitifs<sup>59</sup>. En effet, le résultat au test MMSE reste normal alors que les troubles cognitifs s'installent déjà<sup>59</sup>. Ce phénomène est probable dû à la présence d'une réserve cérébrale chez tous les individus et plus particulièrement chez les personnes à haut niveau socio-éducatif<sup>57</sup>. Le test du MMSE n'est donc pas un bon test de repérage chez les patients jeunes, surtout si leur niveau socio-éducatif est élevé. Pour ces patients, il sera nécessaire de poursuivre le repérage des troubles cognitifs avec une évaluation neuropsychologique, devant toute plainte mnésique du patient ou de son entourage, malgré un score au MMSE pouvant atteindre les 30 points<sup>58</sup>. A l'inverse, chez les sujets présentant une démence à un stade sévère, le MMSE est un très mauvais outil pour le suivi de ces patients. En effet, le MMSE est difficilement réalisable à un stade sévère et ne permet donc plus d'observer l'évolution de l'état cognitif des patients<sup>60, 61</sup>. Le test du MMSE a une autre limite. Sa répétitivité est très mauvaise, car il existe un effet d'apprentissage<sup>59</sup>. Le sujet s'améliore au fur et à mesure des passations du test pour un niveau cognitif stable. Cependant, les avantages de ce test sont essentiellement sa rapidité de passation et également son utilisation internationale. Effectivement, le test du MMSE est un test rapide, qui demande uniquement une dizaine de minutes et il a une très bonne reproductibilité inter-juges<sup>59</sup>.

## (2) AUTRES TESTS :

D'autres tests ont été développés pour le repérage des troubles cognitifs. Parmi eux, l'ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale cognition, a été érigé par le Dr Burch en 1987<sup>62</sup>. Ce test a été validé ensuite en français par le groupe GRECO en 1996<sup>63</sup>. Il comprend 11 items évaluant 4 pôles cognitifs : le langage, la mémoire, l'orientation et les praxies. Le score de l'ADAS-Cog peut varier de 0 à 70 et plus le score totale est élevé, plus la détérioration

cognitive est sévère. La passation de ce test demande 40 à 60 minutes, elle est plus longue que celle du MMSE <sup>64</sup>. L'ADAS-Cog est plutôt utilisé pour la recherche. Il ne permet pas de poser un diagnostic de démence, mais peut être utilisé dans le repérage et le suivi cognitif d'une pathologie démentiel.

Un autre test, « Les cinq mots » du Dr Dubois, peut également être utilisé dans le repérage des troubles cognitifs <sup>65</sup>. Le test des cinq mots permet de tester l'encodage ainsi que la récupération des mots mémorisés de façon immédiate et différée. Il prévoit un indiçage catégorielle en cas de non rappel spontané du mot <sup>65</sup>. Chez les patients de type Alzheimer, le rappel différé des mots sera altéré, et ceci malgré l'indiçage. Ce test fait souvent partie des tests neuropsychologiques, soit de débrouillage, soit inclus dans une évaluation plus approfondie <sup>66</sup>. Il n'est pas un test diagnostique. Il peut être répété si les mots sont changés, sinon il existe un effet d'apprentissage du test. La reproductibilité inter-juge est très bonne <sup>65</sup>. La SIB, severe impairment battery, est un test qui peut être utilisé pour l'évaluation cognitive des patients atteints d'un syndrome démentiel au stade sévère <sup>61</sup>.

D'autres tests sont utilisés lors de l'évaluation neuropsychologique. Ils permettent d'évaluer les différents domaines cognitifs comme les fonctions exécutives avec la TMT A et B, la mémoire épisodique par le RL-RI 16 et la MIS de Buschke, la mémoire sémantique par la figure de MNESIS de Conway et la mémoire de travail avec les empanns endroits et envers et également les praxies visuo-spatiales avec la figure de Rey <sup>67</sup>.

## II) CRITERES DIAGNOSTICS :

De nombreux critères diagnostics ont été proposés pour la maladie d'Alzheimer. Parmi ces critères, ceux du DSM-IV-TR et ceux du NINCDS-ADRDA sont les plus utilisés <sup>68</sup>.

### (1) DSM-IV-TR :

Le DSM-IV-TR (Diagnosis and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth Edition, Text Revision) a été rédigé par l'association américaine de psychiatrie en 1994 sous la forme du DSM-IV <sup>69</sup>, puis le texte a été révisé en 2000. Une nouvelle édition le DSM, le DSM-V est attendue pour mai 2013, et traitera des critères diagnostics de la maladie d'Alzheimer et de son stade pré-démentiel ou « Mild Cognitive Impairment » <sup>70</sup>. Les critères du DSM-IV ont été traduits par JD Guelfi et al <sup>13</sup> en 1996. Ils regroupent les critères cliniques de démence suivants : le patient doit présenter des déficits cognitifs multiples associant 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 perturbations

cognitives telles que l'aphasie (trouble du langage), l'apraxie (altération de la capacité à réaliser des activités motrices), l'agnosie (troubles perceptifs, malgré des fonctions sensorielles intactes) et des perturbations des fonctions exécutives (organisation, planification de tâches, pensée abstraite). Ces déficits doivent être à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et doivent représenter un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur. L'évolution doit être caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu. Ces critères ne doivent pas être secondaires à une autre affection du système nerveux comme une maladie cérébro-vasculaire, une maladie de Parkinson, une maladie de Huntington, un hématome sous-dural, une hydrocéphalie à pression normale, une tumeur cérébrale, etc. Ces déficits cognitifs ne doivent pas non plus être causés par des affections systémiques pouvant entraîner une démence telles qu'une hypothyroïdie, une carence en vitamine B12 ou folates, une pellagre, une hypercalcémie, une neurosyphilis, une infection par le VIH ou encore des affections induites par une substance. Le patient ne doit pas présenter de trouble de la vigilance lors du diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il convient d'éliminer toute affection psychiatrique autre, telle qu'une schizophrénie ou un trouble dépressif majeur, qui pourrait se traduire cliniquement par les mêmes troubles cognitifs<sup>13</sup>. De plus, le texte du DSM-IV-TR ajoute une codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement comme l'errance ou l'agitation<sup>6</sup>. Il différencie également les maladies d'Alzheimer à début précoce, à 65 ans ou avant, de celles à début tardif, après 65 ans<sup>6</sup>.

## (2) NINCDS-ADRDA :

Les critères NINCDS-ADRDA de la maladie d'Alzheimer, traduits par P. Davous en 1992 classent le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en termes de probabilité<sup>13</sup>. Ces critères définissent trois probabilités : la maladie d'Alzheimer probable, possible ou certaine<sup>71</sup>. La maladie d'Alzheimer probable selon le NINCDS-ADRDA regroupe des signes cliniques de démence mis en évidence par l'examen clinique et étayés par le MMSE de Folstein et al (1975)<sup>49</sup> ou par un test de repérage cognitif équivalent. Ces symptômes cliniques doivent être confirmés par des tests neuropsychologiques. Les symptômes sont ceux d'un syndrome démentiel. Ils se composent d'un déficit d'au moins deux fonctions cognitives, dont une altération progressive de la mémoire. Le patient ne doit pas présenter de trouble de la vigilance pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Les premiers symptômes de la maladie doivent débiter entre 40 et 90 ans. Un retentissement sur les activités de la vie quotidienne doit être observé. La notion d'une histoire familiale de troubles identiques, surtout si le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été confirmé anatomiquement, est très en

faveur d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable. Les résultats paracliniques standards doivent être négatifs. Notamment, l'examen du liquide céphalo-rachidien doit avoir une formule cytochimique normale et également l'électro-encéphalogramme doit avoir un tracé normal ou non spécifique. Une atrophie cérébrale est généralement retrouvée à l'IRM ou au scanner cérébral. Elle peut être absente à la phase initiale de la maladie mais sera visible par la suite, s'aggravant au fil de la maladie. Il est important d'éliminer les autres causes de démence <sup>71</sup>. L'existence d'un syndrome dépressif n'est pas incompatible avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable.

Pour la maladie d'Alzheimer possible du NINCDS-ADRDA, les critères diagnostics associent la présence d'un syndrome démentiel tel que décrit ci-dessus, l'absence d'affection neurologique, psychiatrique ou systémique suffisante pour expliquer les symptômes constatés. La maladie d'Alzheimer possible se distingue de la maladie d'Alzheimer probable par la présence d'une atypie, soit dans le mode de début, soit dans le syndrome clinique ou l'évolution, qui doit être appréciée par l'anamnèse, l'examen neurologique, psychiatrique et systémique, les tests neuropsychologiques et les examens complémentaires. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible est compatible avec l'existence d'une autre affection cérébrale susceptible d'entraîner une démence si cette affection cérébrale n'est pas reconnue comme le facteur étiologique dans le cas considéré.

La maladie d'Alzheimer certaine du NINCDS-ADRDA repose sur la réunion de tous les critères nécessaires au diagnostic de maladie d'Alzheimer probable et sur l'examen anatomopathologique par biopsie ou autopsie du sujet <sup>71</sup>.

### (3) LES AUTRES MARQUEURS :

Dans certains cas, le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne peut pas être posé sur l'anamnèse, l'examen clinique et les tests neuropsychologiques. Des examens complémentaires tels qu'une ponction lombaire, d'une part, à la recherche de bio-marqueurs, peut être proposée. Lors de cet examen, deux protéines sont être dosées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) : la protéine Tau et la protéine A $\beta$  1-42. La protéine Tau est également dosée dans sa forme phosphorylée. La concentration de la protéine Tau dans le LCR est fréquemment augmentée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer car elle est possiblement relarguée lors des destructions neuronales et se retrouve ainsi dans le liquide céphalo-rachidien. La concentration de la protéine A $\beta$  1-42, quant à elle, est abaissée dans la maladie d'Alzheimer, car elle est concentrée dans les plaques amyloïdes extracellulaires <sup>72</sup>. D'autre part, une imagerie complémentaire à l'IRM ou au scanner cérébral réalisé dans le cadre du bilan standard, peut venir compléter le bilan étiologique. Notamment la réalisation d'un DAT

Scan, scintigraphie couplée aux marquages des transporteurs de la dopamine (TD), peut permettre une distinction entre une maladie d'Alzheimer et le diagnostic différentiel de démence à corps de Lewy. Ces imageries cérébrales ne sont pas recommandées en première intention et ne sont réalisées qu'au cas par cas. D'autres techniques sont en cours de développement comme la volumétrie de l'hippocampe et du cortex entorhinal par voxel based morphometry (VBM) réalisée au cours d'une IRM anatomique<sup>73</sup>. Ces techniques modifieront certainement les démarches diagnostics futures de la maladie d'Alzheimer mais elles sont actuellement réservées au domaine de la recherche.

## **E) EVOLUTION ET DECLIN COGNITIF RAPIDE :**

### **I) ESPERANCE DE VIE :**

La majorité des études épidémiologiques s'intéressant à des patients atteints d'une maladie de d'Alzheimer s'accorde sur une diminution de leur espérance de vie<sup>17</sup>. C'est l'avancée de la maladie au moment du diagnostic qui va définir la médiane de leur espérance de vie. En effet, le MMSE moyen est de 19 lors du diagnostic, soit un diagnostic tardif de la maladie<sup>74</sup>.

Une étude épidémiologique prospective a été réalisée à Seattle sur 23 000 patients atteints de maladie d'Alzheimer<sup>75</sup>. Leur espérance de vie a été évaluée à 4,2 ans pour les hommes et à 5,7 ans pour les femmes à partir du jour du diagnostic initial de la maladie<sup>75, 17</sup>. Dans cette même étude, un ajustement sur l'âge et le sexe avait été réalisé et faisait ressortir le MMSE initial comme significativement lié à l'espérance de vie de ces patients. Un MMSE bas majorait le risque d'avoir une espérance de vie faible, au moment du diagnostic<sup>58</sup>. Dans la cohorte PAQUID, réalisée en France, la médiane de survie des patients atteints de maladie d'Alzheimer était de 4,5 ans au moment du diagnostic, avec une survie plus longue pour la population féminine<sup>51</sup>.

### **II) LES STADES :**

#### **(1) LE STADE PRE-DEMENTIEL :**

La recherche a permis des avancées en termes de repérage précoce des troubles cognitifs. Un nouveau stade au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer a été décrit, le stade pré-déméntiel ou « mild cognitive impairment » (MCI) pour les anglophones<sup>76</sup>. Ce stade MCI, développé par l'équipe de la Mayo Clinic<sup>76</sup> et traduit en français sous le terme de « trouble cognitif léger », est défini par des critères précis. Ces critères sont ceux de Petersen<sup>77</sup>. Ils se composent d'une plainte mnésique confirmée par un proche, d'un déficit de la mémoire

objectivé par des tests neuropsychologiques, supérieur à 1,5 écart type de la norme pour l'âge et le niveau culturel, et également par l'absence d'autre trouble cognitif associé <sup>77</sup>. L'autonomie doit être préservée dans les activités quotidiennes et enfin l'absence de symptômes démentiels est nécessaire <sup>76</sup>. Tous les patients présentant un trouble cognitif léger ne sont pas voués à évoluer vers une maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées <sup>77</sup>. Ces patients ont un taux de « conversion » vers un syndrome démentiel de 10 à 15% par an <sup>77</sup>. Il a donc été proposé un concept de MCI «prodromique» intégrant, outre les critères classiques de Petersen cités ci-dessus, un profil de déficit mnésique de type «hippocampique», la persistance du déficit mnésique à des évaluations successives et l'exclusion de pathologies curables par des examens complémentaires biologiques et d'imagerie cérébrale <sup>76</sup>. La prédiction concernant la conversion ou non vers une maladie d'Alzheimer de ces patients MCI peut être optimisée par l'évaluation de paramètres complémentaires de nature biologique comme le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien <sup>72</sup>, de nature morphologique comme la volumétrie entorhinale et hippocampique en IRM <sup>73</sup> ou de nature métabolique comme l'évaluation de la perfusion temporelle interne en SPECT ou PET <sup>78</sup>. Ces données complémentaires sont à rapporter au contexte clinique et à l'évaluation neuropsychologique afin de permettre une orientation vers un diagnostic futur. Le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer sera surtout posé lors d'évaluations successives, s'inscrivant dans le temps <sup>77</sup>.

## (2) LES STADES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :

Différents stades ont été observés durant l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Ces stades sont basés sur la sévérité de la maladie d'Alzheimer et peuvent être décrits en fonction du score au MMSE <sup>49, 53</sup>.

Un premier stade léger regroupe les patients dont le MMSE est supérieur à 20. Ces patients présentent des troubles mnésiques modérés au premier plan, tandis que les autres fonctions cognitives sont peu altérées. L'autonomie est préservée et il n'est pas retrouvé de signes neurologiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montre à ce stade un début d'atrophie qui reste localisée dans les régions hippocampiques. Des coupes en séquence T1 perpendiculaire au grand axe de l'hippocampe sont nécessaires lors de la réalisation de l'IRM cérébrale afin de visualiser l'atrophie hippocampique <sup>79</sup>. Il est également important de pouvoir visualiser les régions para-hippocampiques et le cortex entorhinal <sup>79</sup>. Si une volumétrie hippocampique est possible, par morphologie basée sur les voxels, elle permet de mettre en évidence une diminution du volume des hippocampes <sup>80, 81</sup>. Au stade léger de la

maladie d'Alzheimer, les lésions hémisphériques sont asymétriques<sup>82</sup>. Cette asymétrie semble persister tout au long de la maladie<sup>83</sup>.

Un deuxième stade, modéré, s'accompagne de troubles mnésiques plus importants et invalidants. Les atteintes des autres fonctions cognitives sont alors bien présentes. L'autonomie est partiellement limitée et les patients nécessitent l'introduction d'aides. A ce stade, le MMSE reste compris entre 20 et 10. Lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale, de préférence une IRM, une aggravation de l'atrophie cérébrale est observée dans les régions hippocampiques et l'on observe également une extension de cette atrophie vers d'autres régions, telles que le lobe temporal interne et les aires associatives<sup>81</sup>. Il existe une corrélation entre l'atrophie hippocampique et l'aggravations des troubles de la mémoire épisodique<sup>84</sup>.

Un troisième stade, sévère, est décrit. Les patients ont alors un score au MMSE inférieur à 10. Les patients présentent un syndrome aphaso-apraxo-agnosique, une perte d'autonomie et des troubles de la marche. L'imagerie cérébrale, scanner ou IRM, retrouve une atrophie cortico-sous-corticale étendue, prédominant dans les régions hippocampiques<sup>14</sup>.

Cependant, certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont une évolution plus rapide que d'autres<sup>85</sup>. Cette évolution accélérée est mise en évidence par la survenue d'une déclin cognitif rapide<sup>85</sup>.

### III) LE DECLIN COGNITIF RAPIDE :

La cognition peut être définie comme l'acquisition, le stockage, la transformation et l'utilisation des connaissances. C'est une fonction complexe et multiple incluant autant l'ensemble des connaissances (langage, mathématique, musique, etc.) que les processus qui permettent leur apprentissage et leur manipulation (association, rétroaction, traitement de l'information, etc.)<sup>86</sup>.

Le déclin cognitif représente une détérioration de ces fonctions cognitives sur une échelle de temps donnée. Il est souvent pris comme marqueur d'évolution des maladies neuro-dégénératives<sup>58</sup>. Le déclin cognitif n'est pas une entité médicale mais un symptôme. Il nécessite au moins deux évaluations cognitives réalisées à deux instants t différents, et la comparaison entre ces deux évaluations permet de définir ou non l'existence d'un déclin cognitif<sup>56</sup>.

La démence est responsable d'un déclin cognitif au cours de son évolution, avec une atteinte progressive et continue<sup>34</sup>. Certains patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte présentent toutefois un déclin cognitif rapide au cours de leur évolution<sup>87</sup>.

Le déclin cognitif rapide peut être défini par une détérioration cognitive supérieure à celle observée dans une population contrôle, sur une courte période, pour une pathologie donnée<sup>88</sup>. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les études ciblées sur le déclin cognitif rapide le définissent en fonction du MMSE, par une perte plus importante de points. Cette perte est évaluée en comparaison à la perte observée en moyenne dans une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer, sur une période donnée<sup>85</sup>. Elle n'est pas normée de façon consensuelle actuellement.

Dans la cohorte REAL.FR, un consensus entre les experts s'accordait à définir le déclin cognitif rapide par une perte d'au moins 3 points de MMSE sur une période de 6 mois<sup>89</sup>. Ce déclin cognitif rapide étaient retrouvés chez 30% des patients atteints de maladie d'Alzheimer dans cette cohorte de patients suivie sur deux ans<sup>90</sup>.

Dans la cohorte PAQUID, le déclin cognitif rapide des patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient défini par une perte de 3 points au MMSE sur 1 an<sup>55, 91</sup>.

D'autres études réalisées à partir de la cohorte SAFES définissaient également le déclin cognitif rapide comme une perte de 3 points au score du MMSE sur une durée de un an<sup>66, 54</sup>.

Deux autres études proposaient un déclin cognitif rapide évalué par une perte de 6 points au MMSE, soit sur une période d'un an dans une étude ukrainienne<sup>92</sup>, soit sur une période de dix-huit mois pour la cohorte australienne AIBL<sup>87</sup>. Les études varient donc entre une perte de 3 points et une de 6 points sur des périodes variables allant de 6 à 18 mois.

Pour les suivis sur un an, le déclin cognitif rapide est le plus fréquemment défini comme une perte de 3 points au MMSE durant cette période<sup>88</sup>.

Il est difficile de prédire la rapidité du déclin cognitif pour un patient souffrant d'une pathologie démentielle. Cependant, certains profils de patients semblent plus à risque de survenue d'un déclin cognitif rapide<sup>87</sup>. Plusieurs groupes de chercheurs ont étudié les facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide. Ils ont, dans ce but, suivi plusieurs populations de patients atteints de troubles cognitifs légers ou de maladie d'Alzheimer. La cohorte SAFES<sup>66</sup>, la cohorte PAQUID<sup>21</sup> et également la cohorte REAL.FR<sup>52</sup> font partie des cohortes les plus connues pour le suivis des patients déments. Les facteurs de risque de déclin cognitif rapide sont, encore actuellement, recherchés afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Les facteurs génétiques comme vus précédemment, les facteurs environnementaux, socio-économiques et éducatifs ont montré leur importance dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Les pathologies aiguës ou chroniques, installées auparavant ou survenant au cours la maladie d'Alzheimer, peuvent elles-aussi avoir un impact sur l'évolution du déclin cognitif au cours de cette maladie<sup>87</sup>.

## F) LA PRISE EN CHARGE :

En France, l'HAS promeut une prise en charge médico-sociale précoce et un accompagnement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants. Les objectifs de cette prise en charge sont d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients et aux aidants sur un temps plus prolongé, de limiter les situations de crise et de pouvoir retarder l'entrée en institution <sup>6</sup>.

Les traitements médicamenteux ciblés contre la maladie d'Alzheimer sont des traitements uniquement symptomatiques <sup>93</sup>. Ils n'ont pas d'action sur les lésions histopathologiques de cette maladie. Ces traitements médicamenteux sont de deux catégories : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou cholinestérase, et le chlorhydrate de mémantine.

### I) LES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE :

Les cellules nerveuses responsables de la production d'acétylcholine se détériorent au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer <sup>13</sup>. Hors l'acétylcholine est une substance importante pour la mémoire. Une baisse de la concentration d'acétylcholine a été mise en évidence dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer <sup>34</sup>. Les neurones cholinergiques sont situés, d'une part, dans le septum médian avec des projections vers l'hippocampe et, d'autre part, dans le noyau basal de Meynert avec des projections diffuses vers le cortex <sup>34</sup>. Lors de l'entrée de l'acétylcholine dans le neurone post-synaptique, des voies de synthèse de l'APP sont activées. Il existe deux voies. La première, non-amyloïdogénique, permet la synthèse du peptide p3 et de l'AICD. Ces composants ont une action neurotrophique. La seconde voie, amyloïdogénique, entraîne la production de peptide Aβ qui va s'accumuler et former ensuite les dépôts amyloïdes extracellulaires. Les métabolismes de l'APP et du peptide amyloïde β semblent donc étroitement liés à l'activité cholinergique <sup>94</sup>. Dans les traitements anti-Alzheimer, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou anticholinestérasiques sont parmi les premiers à être arrivés sur le marché des médicaments. Ils ont pour rôle d'inhiber le catabolisme de l'acétylcholine en diminuant la quantité d'acétylcholinestérase dans les fentes synaptiques au niveau cérébral. Tout d'abord la Tacrine (Cognex®) a été commercialisée et a rapidement été abandonnée en raison de sa toxicité hépatique potentielle. Puis le Donepezil (Aricept®), la Rivastigmine (Exelon®) et la Galantamine (Reminyl®) sont arrivés sur le marché des médicaments. Ils ont été validés dans les stades légers à modérés de la maladie d'Alzheimer dans un premier temps <sup>94</sup>, puis,

par la suite, au stade sévère de cette maladie <sup>95</sup>. L'action des anticholinestérasiques favorise ainsi l'élévation de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau. Ces traitements ont prouvé leur efficacité par une amélioration initiale des facultés cognitives des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer <sup>96</sup>. Cependant, l'effet à long terme de ces médicaments est encore inconnu <sup>95</sup>. Il serait logique qu'ils perdent de leur efficacité parallèlement à la perte neuronale <sup>93</sup>. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent avoir des effets indésirables sur le plan cardiaque et être à l'origine d'arythmies et de syncopes <sup>97, 98, 99</sup>. Un dépistage des troubles du rythme et de la conduction cardiaque est à réaliser avant l'instauration d'un de ces traitements, avec au moins la réalisation d'un électrocardiogramme <sup>6</sup>. La posologie la plus basse possible doit être introduite avec une surveillance de la tolérance du traitement durant les premiers mois <sup>99</sup>.

## II) LA MEMANTINE :

La mémantine (Ebixa®), ou chlorhydrate de mémantine, a une action différente des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. C'est un antagoniste de faible affinité des récepteurs NMDA du glutamate (neurotransmetteurs) <sup>100</sup>. Son action supposée est un effet préventif sur des phénomènes de neurotoxicité excitatrice. L'introduction du traitement doit être progressive et la posologie de la mémantine doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale sévère, afin d'éviter tout risque de surdosage <sup>100</sup>. Le traitement symptomatique par mémantine a été validé dans la maladie d'Alzheimer pour les stades sévères <sup>101</sup>. En 2005, une méta-analyse a été publiée en faveur d'un effet bénéfique de la mémantine, à 6 mois de traitement, sur les troubles cognitifs et la préservation de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer, sans effet indésirable invalidant <sup>100</sup>.

## III) PRESCRIPTION DES TRAITEMENTS ANTI-ALZHEIMER EN FRANCE :

En France, la commission de transparence de la HAS s'est prononcée, lors sa lettre numéro 30 en Janvier 2012, sur l'intérêt thérapeutique des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, les rétrogradant d'« important » à « faible » <sup>102</sup>. Cependant, l'étude DOMINO, dès 2009, a mis en évidence l'intérêt de ces traitements dans la stabilisation de des patients atteints de maladie d'Alzheimer <sup>103</sup>. Dans un article paru en 2012, dans cette même cohorte DOMINO, les traitements des patients atteints de maladies d'Alzheimer aux stades modérés à sévères étaient comparés. Le groupe de patients traités par Aricept® avait, en moyenne, 1,9

points de MMSE supplémentaires, sur un an de suivi, comparé au groupe placebo <sup>104</sup>. De même, les patients du groupe traité par Ebixa® présentaient des scores au MMSE significativement supérieurs à ceux obtenus par les patients du groupe contrôle <sup>103</sup>. Un quatrième groupe bénéficiait d'une bithérapie : un anti-cholinestérasique (Aricept®) associé au chlorure de mémantine. L'intérêt de la bithérapie n'a pas été démontré <sup>103</sup>. D'autres études corroborent ces résultats négatifs concernant l'intérêt d'une bithérapie (inhibiteur de la cholinestérase associé à la mémantine) <sup>105</sup>. Dans l'état actuel des connaissances, la bithérapie n'est donc pas recommandée en France. Actuellement, les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, en monothérapie, restent la seule option thérapeutique médicamenteuse validée et recommandée en France <sup>6</sup>. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont réservés aux stades légers à modérés. Tandis que la mémantine est à privilégier pour les stades modérés à sévères <sup>104</sup>.

L'introduction d'un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer doit être évaluée par le praticien et être en accord avec le patient, si le consentement de ce dernier peut être obtenu. En absence de consentement possible du patient lui-même, celui de la personne de confiance, de l'aidant principal ou bien de sa famille doit être recherché <sup>6</sup>. Le traitement anti-Alzheimer doit être réévalué tous les ans afin de juger de son efficacité et de décider ou non sa poursuite <sup>102</sup>.

#### IV) TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX :

Des mesures non médicamenteuses sont à associer au traitement symptomatique dans la maladie d'Alzheimer <sup>6</sup>. La prise en charge orthophonique est primordiale et aide le patient dans l'entretien du langage, de ses praxies et de ses gnosies <sup>6</sup>. L'adhérence du patient est indispensable à la bonne réalisation du traitement non médicamenteux. L'activité physique a également montré un gain sur le plan cognitif <sup>106</sup>. De plus, il faut inviter le patient à rechercher l'interaction avec autrui. Les activités en groupe, également les lieux de rencontres, sont à privilégier <sup>107</sup>. La lutte contre l'isolement des sujets âgés est une part importante du traitement non médicamenteux et permet aussi de prévenir et d'agir lors de la perte d'autonomie <sup>107</sup>. Les fonctions sensorielles jouent un rôle important dans l'isolement et la perte cognitive du sujet âgé <sup>108, 109</sup>. La perte de la vision va diminuer les activités réalisées habituellement par le patient et donc amoindrir ses centres d'intérêt, entraînant ainsi une hypostimulation cérébrale et un isolement social <sup>110</sup>. La perte de l'audition va rendre difficile toute discussion et la difficulté va se majorer en présence de bruits <sup>109</sup>. La personne va éviter les situations qui la mettent en difficultés et risque de ne plus participer aux conversations, de

se replier sur elle-même. La perte de l'olfaction, quant à elle, serait associée à un risque plus important de développer une maladie d'Alzheimer <sup>111, 112</sup>. De plus, la perte d'odorat entraîne un appauvrissement du goût et donc un risque d'anorexie pour le patient <sup>113</sup>. La restauration des fonctions sensorielles, quand cela est possible, est primordiale pour préserver l'autonomie et la vie sociale du patient. Un facteur protecteur très important se trouve dans la présence d'un aidant au domicile <sup>66</sup>. Cet aidant va soutenir le patient afin qu'il conserve son autonomie. La présence d'un aidant au domicile du patient favorise la stabilisation de la maladie d'Alzheimer <sup>66</sup>. L'accompagnement et le soutien des aidants font partie intégrante de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer <sup>6</sup>.

### **G) LA DEMENCE MIXTE :**

La démence mixte est une entité médicale qui a été peu reconnue pendant longtemps. En effet, elle regroupe des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer avec une composante vasculaire <sup>113</sup>. Ces patients ont été considérés pendant longtemps comme atteints d'une maladie d'Alzheimer. Hors, la proportion de patients atteints d'une démence mixte serait non négligeable <sup>114</sup>. On distingue aujourd'hui la maladie d'Alzheimer pure et la maladie d'Alzheimer à composante vasculaire, vulgairement appelées, respectivement, maladie d'Alzheimer et démence mixte <sup>113</sup>. Les mécanismes entrant en jeu dans ces deux pathologies sont incomplètement connus. Il est donc difficile de faire la part entre les symptômes secondaires aux lésions d'origine vasculaire et ceux secondaires aux lésions propres à la maladie d'Alzheimer. Dans quelle mesure les lésions vasculaires et dégénératives contribuent-elles au développement de la démence ? S'agit-il d'une simple addition ou d'une véritable synergie ? Ces questions soulèvent beaucoup d'interrogations auxquelles les scientifiques essayent de répondre <sup>115</sup>. La connaissance du rôle respectif des lésions neuropathologiques de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer est importante pour mettre sur pied les stratégies thérapeutiques, en particulier préventives, de la démence mixte. Une étude prospective clinico-pathologique a comparé les lésions anatomopathologiques à la sévérité clinique de patients atteints de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire et de démence mixte <sup>115</sup>. Les patients ayant une maladie d'Alzheimer et des lésions vasculaires cérébrales avaient moins de plaques neuritiques et de dégénérescences neurofibrillaires que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pure, à niveau égal de sévérité clinique de leur démence <sup>115</sup>. De plus, le volume des infarctus cérébraux était plus faible dans le groupe des démences mixtes que dans celui des démences vasculaires <sup>112</sup>. Ces données permettent de valider le concept de démence mixte et démontrent que les processus pathologiques impliqués dans la

maladie d'Alzheimer et dans la démence par infarctus multiples sont au moins cumulatifs, sinon synergiques <sup>112</sup>. La démence mixte est aujourd'hui décrite comme une maladie d'Alzheimer associée à une composante vasculaire <sup>113</sup>. Les études pharmacologiques ont, jusqu'à présent, concerné principalement les maladies pures (de type Alzheimer ou vasculaire) et ont le plus souvent exclu les démences mixtes. Hors, les cas de démences mixtes ne sont pas rares. Dans une étude anatomo-pathologique réalisée en Floride, 18% des patients avaient été diagnostiqués comme atteints de démence vasculaire de leur vivant et seulement 3% d'entre eux présentaient des lésions vasculaires pures lors de l'autopsie de leur cerveau, les 13% autres présentaient des lésions de maladie d'Alzheimer associées <sup>114</sup>. La prévalence de la démence mixte est bien inférieure à celle de la maladie d'Alzheimer, mais elle est non négligeable en comparaison avec la prévalence des autres types de démences. Cependant, le diagnostic de démence mixte reste difficile du vivant du patient <sup>116</sup>. La confirmation est actuellement anatomo-pathologique lors de l'observation de lésions vasculaires et de lésions de type Alzheimer de façon concomitante, au niveau du tissu cérébral du patient <sup>116</sup>. Parmi les différents critères diagnostics de la démence vasculaire, certains sont plus sensibles que d'autres pour porter le diagnostic de démence vasculaire pure. Les critères diagnostics de démence vasculaire sont ceux du NINDS-AIREN, ceux de l'ADDTC, le score d'ischémie d'Hachinski, le DSM-IV et le CIM-10 <sup>117</sup>. Dans une étude publiée en 1997 par le Dr Gold, des critères cliniques diagnostics de démence vasculaire étaient comparés au diagnostic anatomopathologique de démence post-mortem <sup>118</sup>. Les cas de démence mixte diagnostiqués à l'examen anatomo-pathologique étaient classés comme démence vasculaire sur le plan clinique dans 54 % des cas lorsque l'on utilisait les critères de l'ADDTC, dans 29 % des cas en employant le NINDS-AIREN et dans 18 % des cas selon le score d'ischémie d'Hachinski <sup>118</sup>. Le score d'ischémie d'Hachinski semblait le meilleur pour exclure les cas de démences mixtes, cependant, il était le moins sensible pour le diagnostic de démence vasculaire, dans cette étude <sup>118</sup>. Les patients atteints de démence mixte étaient mieux diagnostiqués cliniquement par les critères du NINDS-AIREN que par ceux de l'ADDTC <sup>118</sup>. De plus, les auteurs décrivent les démences mixtes comme un biais significatif sur l'exactitude des diagnostics de démence vasculaire <sup>118</sup>. Dans une autre étude issue du même groupe de chercheurs, comparant les critères diagnostics du CIM-10, du DSM-IV, de l'ADDTC et NINDS-AIREN, des résultats similaires ont été retrouvés <sup>119</sup>. Ces-derniers remettent en cause la fiabilité des critères diagnostics des démences vasculaires <sup>119</sup>. De plus, cette étude recherchait des critères cliniques pour le diagnostic de démence mixte en s'appuyant sur ceux de la démence vasculaire. Hors, les critères correspondant au diagnostic de la démence vasculaire ne sont pas interchangeables et se comportent très différemment

pour la détection des démences mixtes <sup>119</sup>. Par ailleurs, cette même étude comparait la sensibilité des critères diagnostics de la démence vasculaire pour le diagnostic des démences mixtes, en excluant les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pure (en enlevant les faux positifs). Les sensibilités retrouvées étaient faibles, de 0,19 avec les critères du CIM-10 et les critères probable NINDS-AIREN et de 0,52 avec ceux du ADDTC <sup>119</sup>. La détection des démences mixtes est donc difficile et manque de critères diagnostics fiables. De ce fait, une sous-estimation clinique de la fréquence des démences mixtes doit être prise en compte pour interpréter les données épidémiologiques obtenues lors des différentes études. Comme le soulignait Monsieur Breteler : « Ce qui est considéré comme maladie d'Alzheimer sur la foi de critères cliniques peut, en réalité, être un mélange de démences de causes variées relevant d'une pathologie cérébro-vasculaire, d'une pathologie dégénérative ou des deux » <sup>116</sup>.

## **2) LES COMORBIDITES :**

### **A) DEFINITION :**

Il est nécessaire, pour parler de comorbidités, de se référer à une pathologie index, appelée aussi pathologie cible, qui doit être prédéfinie <sup>8</sup>. Les comorbidités sont alors des pathologies aiguës ou chroniques influençant la survenue ou l'évolution de la pathologie index. Les comorbidités regroupent les pathologies anciennes et/ou chroniques, qui ont un impact sur la santé de l'individu au cours de la prise en charge de la pathologie cible, et des entités cliniques aiguës, apparues avant ou pendant la prise en charge de la pathologie index <sup>8</sup>.

L'étude des comorbidités peut être faite en lien avec une analyse individuelle des pathologies ou globale en utilisant des échelles.

## **B) SCORES DE COMORBIDITES EN GERIATRIE :**

Les échelles de comorbidités ont tout d'abord été validées en cancérologie, avec pour pathologies cibles des tumeurs malignes et essentiellement les tumeurs du sein. Le critère de jugement principal de ces études étaient essentiellement la mortalité<sup>120, 121</sup>. Au niveau international, il existe six échelles de comorbidités validées chez les sujets âgés<sup>122</sup>. L'étude du Dr Harboun, parue en 2001, validait l'utilisation de cinq de ces scores, la CIRS, l'ICED, l'indice de Charlson et l'indice de Kaplan-Feinstein, dans la population gériatrique<sup>123</sup>. Depuis le Geriatric index of comorbidity a été validé pour évaluer le fardeau de comorbidités chez les sujets âgés<sup>124</sup>.

### **I) CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE :**

La « Cumulative Illness Rating Scale » (CIRS) comprend 14 items : les pathologies cardiaques, vasculaires, respiratoires, hématopoïétiques, tête et cou, digestives hautes, digestives basses, hépatiques, rénales, génito-urinaires, ostéo-articulaires et cutanées, neurologiques, endocrinologiques et métaboliques, et enfin psychiatriques<sup>125</sup>. La sévérité des différentes pathologies est prise en compte et bénéficie d'une cotation allant de 0 : absence de pathologie à 4 : pathologie très sévère mettant en jeu le pronostic vital. Les sévérités intermédiaires sont au nombre de trois : 1 : inconfort ou incapacité légère, 2 : incapacité modérée et 3 : incapacité significative chronique<sup>125</sup>. La CIRS a une bonne fiabilité inter-juges qui permet la comparabilité des résultats obtenus<sup>123</sup>. Dans les limites de ce test, une seule pathologie peut être évaluée par item. De ce fait, une démence et une dépression ne peuvent pas être cotées toutes les deux, il faudra coter uniquement la pathologie la plus sévère. De plus, ce score est assez long et peut sembler complexe à réaliser. Il nécessite un entraînement du professionnel, qui sera amené à le réaliser, afin qu'il se l'approprie<sup>126</sup>. La CIRS a été adaptée pour la population gériatrique sous le nom de CIRS-G. Elle se différencie de la CIRS initial par l'introduction de la composante fonctionnelle dans la cotation de la sévérité des pathologies<sup>127</sup>. La CIRS-G est coté de la même façon, allant de 0 à 4 pour la sévérité des pathologies. La CIRS-G est très utilisée surtout dans le secteur de la recherche en gériatrie. L'étude qui a conduit à la validation de ce score, réalisée en Pennsylvanie en 1995, évaluait la CIRS-G sur 120 patients uniquement en unité géronto-psychiatrique<sup>128</sup>. De plus, cet indice de

comorbidités a également été validé pour une utilisation dans une population de sujets atteints de démence <sup>129, 123</sup>.

## II) INDICE DE CHARLSON :

L'indice de Charlson comprend 16 items <sup>121</sup>. Ces items sont pondérés en fonction de leur poids dans le fardeau de comorbidité. Une pondération de 1 est appliquée à l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance vasculaire périphérique, les hépatopathies, la maladie ulcéreuse, les maladies cérébro-vasculaires, le diabète, la démence, les pathologies du tissu conjonctif et les pathologies pulmonaires chroniques. Les items pondérés à 2 points sont l'insuffisance rénale modérée ou sévère, le diabète avec atteinte d'au moins un organe, l'hémiplégie et les tumeurs de toute origine. Les tumeurs métastatiques et les hépatopathies modérées ou sévères sont pondérées à 3 points et le SIDA à 6 points <sup>121</sup>. La cotation de l'indice de Charlson va donc de 0 à 30 <sup>121</sup>. Cet indice de comorbidités a une pondération intéressante en fonction du type de pathologies, mais il ne prend pas en compte leur sévérité. Les atouts de cet indice sont sa rapidité à être calculé et sa capacité à être réalisé de façon rétrospective à partir de bases de données <sup>130, 131</sup>. L'indice de Charlson a une bonne reproductibilité et une bonne fiabilité inter-juges <sup>123, 132</sup>. Cependant, l'hypertension artérielle n'est pas prise en compte par cet indice et est pourtant très fréquente dans la population gériatrique. Il en est de même pour les pathologies arthrosiques très fréquente en gériatrie. L'indice de Charlson a été validé dans la population gériatrique par une étude publiée en 2002 issue d'équipes de chercheurs belges et néerlandais <sup>133</sup>. L'utilisation de l'indice de Charlson a été extrapolée pour le calcul du fardeau de comorbidités chez les patients déments <sup>134</sup>. Il est avec la CIRS-G l'un des deux scores les plus utilisés en gériatrie <sup>127</sup>.

## III) INDEX OF COEXISTENT DISEASE:

L'« index of coexistent disease », ICD ou ICED, est aussi un indice de comorbidité validé en population gériatrique <sup>135</sup>. Il comprend 14 variables avec, pour chacune, 4 niveaux de sévérité ou d'invalidité possible <sup>132</sup>. La cardiopathie organique, ischémique, les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les pathologies vasculaires périphériques, le diabète, les troubles respiratoires, les pathologies malignes, hépatiques, ostéo-musculaires et cutanées, rénales, gastro-intestinales et les arthrites forment les 14 items de cet indice <sup>136</sup>. L'ICED ressemble à la construction de la CIRS. Cet indice de comorbidités a été construit initialement pour étudié

la survie dans une population de patients dialysés <sup>137</sup>. Cet indice a une bonne reproductibilité inter-juges et est validé dans la population gériatrique <sup>132</sup>. Cependant, la cotation de cet indice nécessite un entraînement préalable du professionnel amené à l'utiliser. L'avantage de cet indice est la prise en compte du handicap physique secondaire à une pathologie. L'ICED et la CIRS-G sont les seuls à prendre en compte le retentissement physique des comorbidités <sup>127</sup>, <sup>138</sup>. Cet indice n'a pas été utilisé dans une population de patients atteints d'un syndrome démentiel <sup>139</sup>.

#### IV) INDICE DE KAPLAN-FEINSTEIN :

L'indice de Kaplan-Feinstein consiste à évaluer 12 items, il a été initialement validé dans une échantillon de patients diabétiques <sup>140</sup>. Chacun est coté de 0 à 3 en fonction de la sévérité de la pathologie présente, pour l'item correspondant. Cet indice comprend comme items : l'hypertension artérielle, les cardiopathies, les pathologies cérébrales ou psychiques, respiratoires, rénales, hépatiques, gastro-intestinales, vasculaires périphériques, malignes, locomotrices, l'éthylisme et un dernier item est dédié aux pathologies non répertoriées dans les appareils précédents <sup>136</sup>. L'indice de Kaplan-Feinstein permet de coter plusieurs pathologies par appareil en cotant la note maximal de 3 pour l'item concerné si deux pathologies ou plus ont une sévérité correspondant à 2 <sup>136</sup>. Le dernier item de ce score n'est pas clairement défini. Ce dernier item peut consister en un biais car il peut varier d'un individu à l'autre et la pertinence de ce dernier « appareil » n'est pas validée par rapport à la pathologie cible prédéfinie. L'indice de Kaplan-Feinstein inclut les pathologies touchant l'appareil locomoteur, pathologies très courante en gériatrie, mais omet cependant les pathologies endocriniennes telles que le diabète, également très fréquent dans la population gériatrique <sup>124</sup>. La reproductibilité inter-juges de cet indice de comorbidités est bonne et cet indice est validé chez les patients âgés. Cependant, il n'a pas été utilisé dans une population de patients atteints d'une démence <sup>132</sup>.

#### V) GERIATRIC INDEX OF COMORBIDITY :

Le « Geriatric Index of Comorbidity » est un indice de comorbidités européen, validé en suisse dans une population âgée <sup>124</sup>. Cet indice comprend 15 items : la cardiopathie ischémique, congestives, hypertensives, les troubles du rythme cardiaque, les maladies cérébro-vasculaires, les maladies vasculaires périphériques, le diabète, l'anémie, les maladies gastro-intestinales, hépatobiliaires, l'insuffisance rénale, les pathologies respiratoires, la

maladie de Parkinson et neuropathies non vasculaires, les troubles musculo-squelettiques. La sévérité des pathologies est prise en compte par une cotation allant de 0 à 4 (0 : absence, 1 : asymptomatique, 2 : symptomatique mais contrôlée, 3 : traitée mais non contrôlée, 4 : pronostic vital en jeu ou stade très sévère de la maladie)<sup>124</sup>. Le GIC tient compte essentiellement des pathologies somatiques et non des pathologies psychiatriques. Cela en fait un très bon indice de prédiction de la mortalité, notamment à court terme<sup>124</sup>.

### C) COMORBIDITES ET DEMENCE :

En définissant la maladie d'Alzheimer comme pathologie cible, des études ont mis en évidence plusieurs comorbidités qui lui sont associées, de façon individuelle<sup>141, 10</sup>. Le diabète<sup>142</sup>, l'insuffisance rénale<sup>87</sup>, l'hypertension artérielle<sup>10</sup>, l'insuffisance cardiaque<sup>143</sup>, les tumeurs malignes<sup>120</sup>, le SIDA<sup>144</sup> et les troubles psychiatriques<sup>145</sup> semblent avoir une influence péjorative sur l'évolution des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Des pathologies anciennes comme les accidents vasculaires cérébraux ont eux-aussi un impact sur la survenue et sur l'évolution d'une démence<sup>146</sup>. Les pathologies psychiatriques aiguës ou chroniques, notamment la dépression<sup>147</sup>, peuvent avoir une influence sur la survenue et sur l'aggravation d'une démence. Les handicaps sensoriels semblent également influencer la survenue ou bien l'évolution d'une maladie d'Alzheimer<sup>60</sup>. Ces handicaps étaient retrouvés chez 23% des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer dans la cohorte REAL.FR<sup>60</sup>. Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, l'incontinence urinaire est la pathologie qui survient le plus fréquemment, avec les pathologies infectieuses<sup>148</sup>. De plus, la dénutrition, qui peut être définie comme une entité clinique à part entière, semble influencer l'évolution d'une pathologie démentielle<sup>149</sup>. Cette impact sur l'évolution de la démence a été mise en évidence dans les cohortes SAFES<sup>66</sup>, PAQUID<sup>88</sup> et également dans la cohorte REAL.FR<sup>150</sup>. Le risque de chute est également un facteur de déclin cognitif rapide, mais ne représente pas une entité médicale en tant que telle<sup>110</sup>.

### I) LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES :

Un lien entre les facteurs de risque vasculaire et l'apparition de maladie d'Alzheimer ou son aggravation a été établi dans plusieurs études et notamment dans les cohortes PAQUID<sup>88</sup>, SAFES<sup>66</sup> et REAL.FR<sup>60, 151</sup>. Les lésions de type Alzheimer et les lésions de type vasculaire ont une action synergique entraînant un déclin cognitif plus important, pour des lésions d'intensité similaire, que dans les cas de lésions d'un seul type<sup>115</sup>. Par ailleurs, les pathologies

cardio-vasculaires ont un impact sur l'évolution cognitive des patients atteints de démence de type Alzheimer, celui-ci est important dans les formes de type mixte <sup>115</sup>.

#### (1) L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

L'hypertension artérielle influe sur l'état cognitif des patients déments. Dans les cohortes PAQUID <sup>88</sup>, SAFES <sup>66</sup> et REAL.FR <sup>60</sup>, un lien est démontré entre l'hypertension artérielle et le déclin cognitif. Dans ces cohortes, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer présentant un déclin cognitif rapide ont plus fréquemment une hypertension artérielle comme comorbidité.

#### (2) LA MALADIE ATHEROMATEUSE :

La présence d'une maladie athéromateuse au niveau cérébrale entraîne une baisse du flux sanguin cérébrale et donc une hypoperfusion du cerveau <sup>152</sup>. Grâce à l'utilisation de doppler trans-crânien, une diminution de l'hémodynamique cérébrale a pu être mise en évidence chez les patients atteints d'athérosclérose carotidienne <sup>152</sup>. Cette hypoperfusion chronique pourrait être à l'origine de troubles cognitifs <sup>143</sup>. La présence d'athérosclérose carotidienne et l'aggravation de l'état cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer semble ainsi liées <sup>152</sup>.

#### (3) LE DIABETE :

La prévalence des troubles cognitifs chez les patients diabétiques est plus importante que dans la population générale, au même âge <sup>153</sup>. De plus, l'association du diabète de type II avec l'apparition de démences vasculaires ou de maladies d'Alzheimer a été mise en évidence <sup>142</sup>, <sup>153</sup>. Chez les patients diabétiques de type II, la prévalence des démences vasculaires, mixtes et de type Alzheimer est donc plus importantes que dans la population générale <sup>154</sup>, <sup>155</sup>. Les patients atteints de diabète sont associés à un risque de démence multiplié par 1,5 <sup>156</sup>, <sup>157</sup>. Le rôle des micro- et macro-angiopathies liées à l'évolution du diabète semble évident dans l'installation de troubles cognitifs <sup>158</sup>. Cependant, l'origine des troubles cognitifs liés au diabète de type II est probablement multifactorielle, ne se limitant pas uniquement à ces lésions vasculaires <sup>142</sup>. Les mécanismes expliquant la relation entre le diabète et les troubles cognitifs ne sont pas encore élucidés <sup>142</sup>. De plus, les patients atteints d'une démence et d'un diabète de type II ont un risque plus important de déclin cognitif rapide <sup>159</sup>.

#### (4) LES MALADIES CEREBRO-VASCULAIRES :

De façon comparable aux facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète ou l'hypertension artérielle, la survenue d'accidents vasculaires cérébraux est un facteur favorisant l'apparition d'une démence vasculaire, mixte ou d'une maladie d'Alzheimer <sup>160</sup>. Il existe un lien entre les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques et le déclin cognitif des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, indépendamment des autres facteurs de risque cardio-vasculaire <sup>161</sup>. L'évolution cognitive de ces patients est plus péjorative <sup>161</sup>.

## II) L'INSUFFISANCE RENALE :

L'insuffisance rénale modérée à sévère semble associée à un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire <sup>162</sup>. Les troubles urologiques sont également associés au déclin cognitif, notamment par l'intermédiaire de leurs traitements. En effet, les anticholinergiques sont des grands pourvoyeurs de iatrogénie et sont à éviter dans la maladie d'Alzheimer <sup>98</sup>. Pour autant de nombreux médicaments urologiques et antalgiques font partis de cette classe thérapeutique <sup>98, 163</sup>.

## III) LE SIDA :

Chez les patients séropositifs au VIH, des lésions de type Alzheimer sont retrouvées en plus grande quantité que chez les sujets témoins <sup>164</sup>. De plus, les patients VIH positifs sont à risque de développer une démence liée au SIDA <sup>164</sup>. Des études ont été réalisées sur un éventuel lien entre le déclin cognitif des patients VIH positifs et le développement d'une maladie d'Alzheimer <sup>165</sup>. Les mécanismes génétiques et physio-pathologiques en jeu pourraient être en partie commun entre la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs observés chez les patients séropositifs au VIH <sup>165</sup>.

## IV) LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES :

### (1) LA DEPRESSION :

D'une part, la présence d'une dépression, par les troubles attentionnels qu'elle entraîne, peut être à l'origine d'un déclin cognitif <sup>147</sup>.

D'autre part, la dépression en tant que maladie ou antécédent semble être un facteur de risque lié au développement d'une démence par la suite <sup>166</sup>.

Les traitements utilisés dans la dépression peuvent également avoir un effet sur la cognition des patients. L'utilisation des benzodiazépines est associée à un risque accru de développer

une démence <sup>167</sup>. De plus, chez les patients présentant des troubles bipolaires, le risque de déclin cognitif rapide semble plus élevé <sup>168</sup>.

## (2) LES TROUBLES PSYCHOTIQUES :

Les troubles psychotiques sont associés à une altération cognitive <sup>87, 145</sup>. Les patients schizophrènes sont plus fréquemment atteints de démence que la population générale, indépendamment de l'âge et du sexe <sup>145</sup>. Les traitements utilisés chez ces patients, tels que les neuroleptiques ont également un impact sur le risque de déclin cognitif <sup>163</sup>. Les neuroleptiques auraient une action néfaste sur la cognition et les symptômes moteurs des patients atteints de la maladie d'Alzheimer <sup>163, 169</sup>. Ils augmenteraient même le risque de déclin cognitif rapide <sup>170</sup>. Cette action serait due essentiellement à leurs effets secondaires, notamment l'installation d'un syndrome extrapyramidal, une action anticholinergique et une sédation excessive pouvant parfois entraîner des troubles de la vigilance. Des fausses routes et des chutes peuvent, de ce fait, survenir lors de la prise de neuroleptiques. De plus, l'utilisation des neuroleptiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer entraînerait un risque majoré d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité <sup>171, 172</sup>. Cependant, ces traitements peuvent parfois être des atouts dans la prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence <sup>171</sup>.

## V) LES TROUBLES ENDOCRINIENS :

Hormis le diabète, d'autres pathologies endocriniennes peuvent avoir un impact sur l'état cognitif des patients déments. Les pathologies thyroïdiennes peuvent entraîner des altérations cognitives. L'hypothyroïdie, qu'elle soit clinique ou uniquement biologique, semble associée au déclin cognitif des patients, indépendamment du sexe et de l'âge <sup>173, 174</sup>. Dans une autre étude, l'hyperthyroïdie a été retrouvée liée à la survenue de troubles cognitifs, mais uniquement dans la population féminine étudiée <sup>175</sup>.

## VI) LA DENUTRITION :

La dénutrition semble aggraver l'évolution d'une pathologie démentielle <sup>149</sup>. Cette influence sur l'évolution de la démence a été mise en évidence dans la cohorte SAFES <sup>66</sup> et également dans la cohorte REAL.FR <sup>150</sup>. Dans une étude réalisée en suisse en 2011, le statut nutritionnel et la perte de poids favorisaient le déclin cognitif rapide <sup>176</sup>.

Les liens entre comorbidités et démence ne sont pas tous mis en évidence et beaucoup de questions sont actuellement en suspens. Des avancées ont été faites notamment avec les pathologies cardio-vasculaires. Un lien a été mis en évidence entre les pathologies cardiologiques et cérébrales d'origine vasculaire et l'évolution des démences vasculaires et des démences mixtes<sup>115</sup>. Certaines études portant sur la maladie d'Alzheimer et l'impact des pathologies vasculaires, ont démontré également l'existence d'un lien entre les atteintes vasculaires et la survenue ou l'aggravation des troubles cognitifs des patients atteints de maladie d'Alzheimer<sup>151, 177</sup>. De nombreuses pathologies semblent donc en lien avec l'évolution ou l'incidence de la maladie d'Alzheimer ou de la démence mixte.

---

## JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ETUDE

La démence est une pathologie fréquente chez les sujets de 65 ans et plus, avec, dans deux tiers des cas, une étiologie de maladie d'Alzheimer<sup>5</sup>. Le nombre de personnes âgées est en pleine croissance et la prévalence de la démence, au niveau mondial et au niveau de la France, ne va cesser d'augmenter dans les années à venir<sup>178</sup>. La question de la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer est donc un problème de santé publique. Par ailleurs, le nombre de comorbidités augmentent également avec l'âge<sup>7</sup>. Il existe donc un lien épidémiologique entre la démence et les comorbidités.

Des études se sont intéressées aux comorbidités et à leur impact chez les patients déments. Elles ont permis de mettre ainsi en évidence différents liens entre la présence de comorbidités et la survenue ou l'évolution de la démence. Il s'avère que certaines comorbidités ont un rôle de facteur de risque de survenue d'une démence alors que d'autres agissent sur l'évolution de la démence elle-même<sup>8</sup>.

Les liens entre la démence et les différentes comorbidités ne sont pas tous démontrés.

Toutefois, de grandes cohortes de patients sont suivies depuis plusieurs années, telles que les cohortes REAL.FR<sup>124</sup>, SAFES<sup>66</sup> et également PAQUID<sup>88</sup>. Des liens entre les différentes pathologies et la démence sont ainsi, progressivement, mis en évidence. C'est le cas des comorbidités cardio-vasculaires, dont le lien avec la survenue d'une démence de type Alzheimer ou vasculaire a été plusieurs fois démontré<sup>88, 115</sup>. Dernièrement, l'étude de la cohorte PAQUID a permis de mettre en évidence une association entre la survenue d'une maladie d'Alzheimer et la prise de psychotropes de type benzodiazépines<sup>167</sup>.

Outre une meilleure connaissance de la maladie d'Alzheimer, de ses mécanismes et de leurs intrications possibles avec d'autres maladies, la recherche de comorbidités associées à la maladie d'Alzheimer pourrait être à l'origine, par la suite, de nouvelles pistes thérapeutiques. De plus, améliorer cette connaissance pourrait permettre un meilleur contrôle de la maladie et peut être d'éviter ainsi une évolution trop rapide de la maladie d'Alzheimer.

En effet, le déclin cognitif rapide, facteur de gravité de la maladie, est observé chez un tiers des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer dans les populations étudiées<sup>85</sup>. Le pronostic est plus péjoratif pour ces patients présentant un déclin cognitif rapide<sup>88</sup>. En effet, la survenue d'un déclin cognitif rapide est souvent un tournant dans l'évolution d'une démence. Le déclin cognitif rapide est un problème individuel mais également un problème populationnel.

Connaître les facteurs de risque de survenue d'un déclin cognitif rapide pourrait permettre de mieux dépister les patients à risque et d'adapter ainsi la prise en charge pour prévenir la survenue de ce déclin rapide et de ses conséquences. Le déclin cognitif rapide entraîne le plus fréquemment une perte d'autonomie et peut conduire à l'hospitalisation, l'introduction d'aides et également à l'institutionnalisation du patient<sup>88</sup>.

Nous avons donc fait l'hypothèse qu'il existe un lien entre un déclin cognitif rapide et un niveau élevé de fardeau de comorbidités chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte.

Notre objectif était de déterminer, sur un an de suivi, l'influence d'un fardeau important de comorbidités sur le déclin cognitif rapide des patients de 65 ans et plus, atteints d'une maladie

d'Alzheimer. Il est également précisé si certaines comorbidités sont plus particulièrement associées à ce déclin cognitif rapide dans la maladie d'Alzheimer.

---

## MATERIEL ET METHODE

### **3) CONCEPT ET ORGANISATION DE L'ETUDE**

#### **A) TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE**

Cette étude est une étude observationnelle, monocentrique, réalisée au centre de gérontologie clinique nantais.

Les critères d'inclusion regroupaient :

- des patients âgés de 65 ans et plus
- atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte, dont le diagnostic a été établi de façon probable selon les critères du NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer et ceux du NINDS- AIREN pour la démence mixte
- suivis au centre de gérontologie nantais en HDJ ou consultation mémoire,
- sur au moins douze mois, plus ou moins quatre mois.

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des patients suivis depuis janvier 2010 jusqu'en mai 2013. Le recueil des données ayant commencé en janvier 2013, une partie des données a donc été prospective.

Les critères d'exclusion étaient :

- tous les patients atteints de démence sévère (MMSE < 10),
- atteints d'un autre type de démence que mixte ou maladie d'Alzheimer
- les patients non revus à un an, plus ou moins quatre mois, de janvier 2010 à mai 2013
- les patients ne présentant pas dans leur dossier les informations nécessaires à la réalisation de cette étude telles que le MMSE, le calcul possible de l'indice de Charlson, le lieu de vie, la présence d'un aidant, l'âge, le sexe, le traitement, l'autonomie (ADL, IADL) et l'état nutritionnel.

Les patients présentant un MMSE inférieur à 10, dans l'échantillon de sujets éligibles, ne pouvaient bénéficier d'un suivi cognitif satisfaisant à partir du MMSE. En effet, ce test atteint une de ses limites chez les patients atteints d'une démence sévère<sup>179, 61</sup>.

Un choix similaire a été réalisé dans la cohorte REAL.FR afin de permettre un suivi sur une plus longue période des patients<sup>60</sup>.

## **B) VARIABLES ETUDIÉES**

### **I) FACTEUR PRINCIPAL ETUDIÉ : LES COMORBIDITÉS**

Pour évaluer les comorbidités des patients suivis et pour quantifier leur fardeau de comorbidités, un indice de comorbidités a été utilisé. L'indice de Charlson a été choisi en raison de sa validité dans une population de patients âgés atteints de démence<sup>139</sup>. Les atouts de cet indice sont sa rapidité à être calculé et sa capacité à être réalisé de façon rétrospective à

partir d'une base de données<sup>130, 131</sup>. La cotation de l'indice de Charlson va de 0 à 30<sup>121</sup>. Cet indice de comorbidités a une pondération en fonction du type de pathologies.

Les comorbidités de l'indice de Charlson regroupent l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance vasculaire périphérique, les hépatopathies, la maladie ulcéreuse, les maladies cérébro-vasculaires, le diabète, la démence, les pathologies du tissu conjonctif, les pathologies pulmonaires chroniques, l'insuffisance rénale modérée ou sévère, le diabète avec atteinte d'au moins un organe, l'hémiplégie et les tumeurs de toute origine, les tumeurs métastatiques, les hépatopathies modérées ou sévères et le SIDA<sup>121</sup>.

L'indice de Charlson permet de calculer le fardeau de comorbidités d'un patient gériatrique. Il permet une cotation des différentes pathologies en fonction de leur poids dans ce fardeau de comorbidités. Un coefficient de 1 est attribué aux pathologies cardiaques, cérébro-vasculaires, à la démence, aux pathologies du tissu conjonctif, hépatiques, aux diabètes non compliqués,

Un coefficient de 2 est attribué à l'insuffisance rénale modérée ou sévère, le diabète avec atteinte d'au moins un organe, l'hémiplégie et les tumeurs de toute origine, un coefficient de 3 pour les tumeurs métastatiques et les hépatopathies modérées ou sévères et de 6 pour le SIDA.

Trois autres comorbidités étaient recherchées car très fréquentes dans la population âgée : l'hypertension artérielle, les épisodes dépressifs au cours du suivi et les pathologies arthrosiques.

L'hypertension artérielle était définie par la présence d'un antihypertenseur dans le traitement du patient et par la présence du diagnostic d'hypertension artérielle dans les antécédents.

La dépression était évaluée par une échelle, la GDS : geriatric depression scale<sup>180</sup>, cotée sur 30 et ensuite par l'évaluation clinique de l'examineur. Un patient traité par antidépresseur n'était pas considéré comme dépressif car les indications des traitements antidépresseurs ne sont pas réservées aux épisodes dépressifs.

Les pathologies arthrosiques sont très fréquentes chez les sujets âgés. Elles peuvent avoir un retentissement sur la marche et donc sur le risque de chute. Hors le risque de chute est reconnu comme un facteur de déclin cognitif rapide dans la cohorte SAFES notamment<sup>66</sup>. Par ce biais, les pathologies arthrosiques, en tant que facteurs de risque de chute, peuvent être une comorbidité favorisant le déclin cognitif rapide.

## II) FACTEURS DE CONFUSION :

### (1) L'AGE ET LE SEXE

Tout d'abord, l'âge et le sexe des patients ont été recueillis afin de comparer les patients présentant un déclin cognitif rapide et ceux n'en présentant pas en fonction de ces deux critères simples. Ces deux critères permettaient également de vérifier la comparabilité des deux groupes de patients.

### (2) LE TYPE DE DEMENCE ET LE STADE

Le type de démence, mixte ou maladie d'Alzheimer, était recherché, et également le stade de la démence lors de la consultation initiale :

- Stade léger : MMSE allant de 20 à 26
- Stade modéré : MMSE allant de 10 à 19
- les stades sévères étaient exclus

### (3) LE LIEU DE VIE

Le lieu de vie des patients était recueilli. La distinction était faite entre un patient vivant à domicile et un patient vivant en institution. Les institutions regroupaient les maisons de retraite type EHPAD et les soins de longue durée.

### (4) LA PRESENCE D'UN AIDANT

La présence d'un aidant au domicile était recherchée. Seuls les aidants informels principaux ont été pris en compte, de façon similaire à la cohorte REAL.FR<sup>181</sup>.

Une personne était défini comme aidant informel si elle vivait avec le patient et était valide, ou bien si cette personne intervenait tous les jours, même les week-ends et jours fériés et qu'elle faisait partie de l'entourage proche ou de la famille du patient.

### (5) LES TRAITEMENTS

Les traitements relevés étaient les psychotropes et les traitements anti-Alzheimer.

Les psychotropes étaient séparés en trois groupes : les benzodiazépines, les neuroleptiques et les antidépresseurs.

Les traitements de la maladie d'Alzheimer étaient notifiés en fonction de leur classe thérapeutique et de leur prise en mono- ou bien en bithérapie. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase retrouvés étaient le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. La deuxième classe thérapeutique était le chlorhydrate de memantine.

La supplémentation en vitamine D était précisée.

#### (6) L'ETAT NUTRITIONNEL

L'état nutritionnel a été évalué par le MNA-SF. Le MNA est un outil validé de l'évaluation nutritionnel des patients gériatriques. Sa forme courte, MNA-SF, est, quant à elle, validée en terme de dépistage de la dénutrition chez les patients de 65 ans et plus <sup>182</sup>. Le MNA-SF est utilisé au pôle de gériatrie clinique nantaise de façon courante pour évaluer le risque de dénutrition des patients. Cet outil est un questionnaire facilement réalisable, noté sur 14 points. Les patients présentant un score de 9 ou moins étaient considérés comme à risque de dénutrition. Les patients obtenant un score supérieur ou égal à 10 n'étaient pas comptabilisés comme à risque de dénutrition <sup>176</sup>.

#### (7) L'AUTONOMIE

L'autonomie des patients était évaluée par deux échelles.

L'échelle des activités de la vie quotidienne (ADL) est notée sur 6 <sup>183</sup>. Elle comprend les items suivants : la toilette, l'habillage, la continence, les transferts intérieurs, les transferts extérieurs et l'alimentation.

Une seconde échelle évaluant les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL), notée sur 4, était utilisée <sup>184</sup>. Elle évalue la capacité du patient à téléphoner, à faire ses courses, à prendre ses médicaments et à gérer son budget.

#### (8) LES EVENEMENTS INTERCURRENTS

Les événements intercurrents étaient de deux sortes :

- Introduction d'aides ou entrée en EHPAD
- Hospitalisation

L'item « introduction d'aides ou entrée en EHPAD » était comptabilisé si le patient avait bénéficié de l'introduction d'aides ou bien d'une institutionnalisation durant l'année de suivi. De même, si le patient avait bénéficié d'une hospitalisation ou d'un passage aux urgences ayant nécessité au moins une journée d'hospitalisation, cet item était comptabilisé.

## C) CRITERE DE JUGEMENT : DECLIN COGNITIF RAPIDE

Le déclin cognitif rapide est défini en fonction du MMSE. En se basant sur différentes cohortes évaluant le déclin cognitif rapide, les données de la littérature concernant un déclin cognitif rapide sur une période de un an retrouve le plus souvent une perte de trois points.

La définition du déclin cognitif rapide retenue dans notre étude a été basée sur celles établies dans les cohortes PAQUID<sup>88</sup> et SAFES<sup>54</sup>

Le déclin cognitif rapide a été défini par une perte de trois ou plus au MMSE sur une période de un an, plus ou moins quatre mois.

## D) ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues de cette étude étaient représentées sous forme d'une moyenne avec écart type, également appelé dérivation standard.

- l'âge,
- les échelles ADL et IADL étaient des variables continues allant respectivement de 0 à 6 et de 4 à 0.
- l'indice de Charlson était également une variable continue pouvant aller de 1 point minimum à 30 points maximums. Le score ne pouvait pas être de zéro puisque tous les patients inclus étaient atteints d'une démence.

Le MMSE était recueilli de façon quantitative continue, mais le critère de jugement principal, le déclin cognitif rapide, était une variable catégorielle.

Les autres variables étudiées étaient représentées également sous forme de variables catégorielles :

- le sexe, le lieu de vie, la présence ou non d'un aidant,
- le type de démence et le stade
- les traitements : neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs, anti-Alzheimer, supplémentation en vitamine D,
- les comorbidités : l'hypertension artérielle, la dépression, les pathologies arthrosiques, infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance vasculaire périphérique, les hépatopathies, la maladie ulcéreuse, les maladies cérébro-vasculaires, le diabète, la démence, les pathologies du tissu conjonctif, les pathologies pulmonaires

chroniques, l'insuffisance rénale modérée ou sévère, le diabète avec atteinte d'au moins un organe, l'hémiplégie et les tumeurs de toute origine, les tumeurs métastatiques, les hépatopathies modérées ou sévères et le SIDA

- l'état nutritionnel
- l'hospitalisation au cours de l'année de suivi, l'introduction d'aides ou l'entrée en institution

Les analyses statistiques ont été faites en deux phases : une descriptive et une analytique.

## I) ANALYSE DESCRIPTIVE :

Cette analyse descriptive a permis de comparer les deux populations de patients : ceux présentant un déclin cognitif rapide et ceux sans déclin cognitif rapide.

Le déclin cognitif rapide, critère de jugement principal, avait été défini par une perte de trois points ou plus de MMSE sur un an de suivi, définition basée sur les cohorte PAQUID<sup>88</sup> et SAFES<sup>54</sup>.

Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et ont été évaluées selon le chi-square test. Les variables continues ont été exprimées en moyenne avec écart type et ont été évaluées selon un test *t* de Student. Les différences observées étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de *p* était inférieure à 0,05 (*p*-valeur < 0,05).

## II) ETUDE ANALYTIQUE :

Une analyse univariée a été réalisée pour chaque variable. Cette analyse permet de mettre en évidence des associations entre le déclin cognitif rapide des patients, variable dépendante, et chaque variable étudiée de façon individuelle en tant que variable indépendante.

Un modèle multivarié a permis, dans un second temps, une analyse globale des variables.

Cette analyse était nécessaire pour étudier l'impact du fardeau de comorbidités, à travers l'indice de Charlson, indépendamment des autres facteurs. L'analyse multivariée a été réalisée par une analyse statistique de type régression logistique. Les différences observées étaient considérées comme significatives lorsque *p*-valeur < 0,05. Les résultats finaux sont présentés sous forme d'Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%).

---

## RESULTATS

### 4) POPULATION

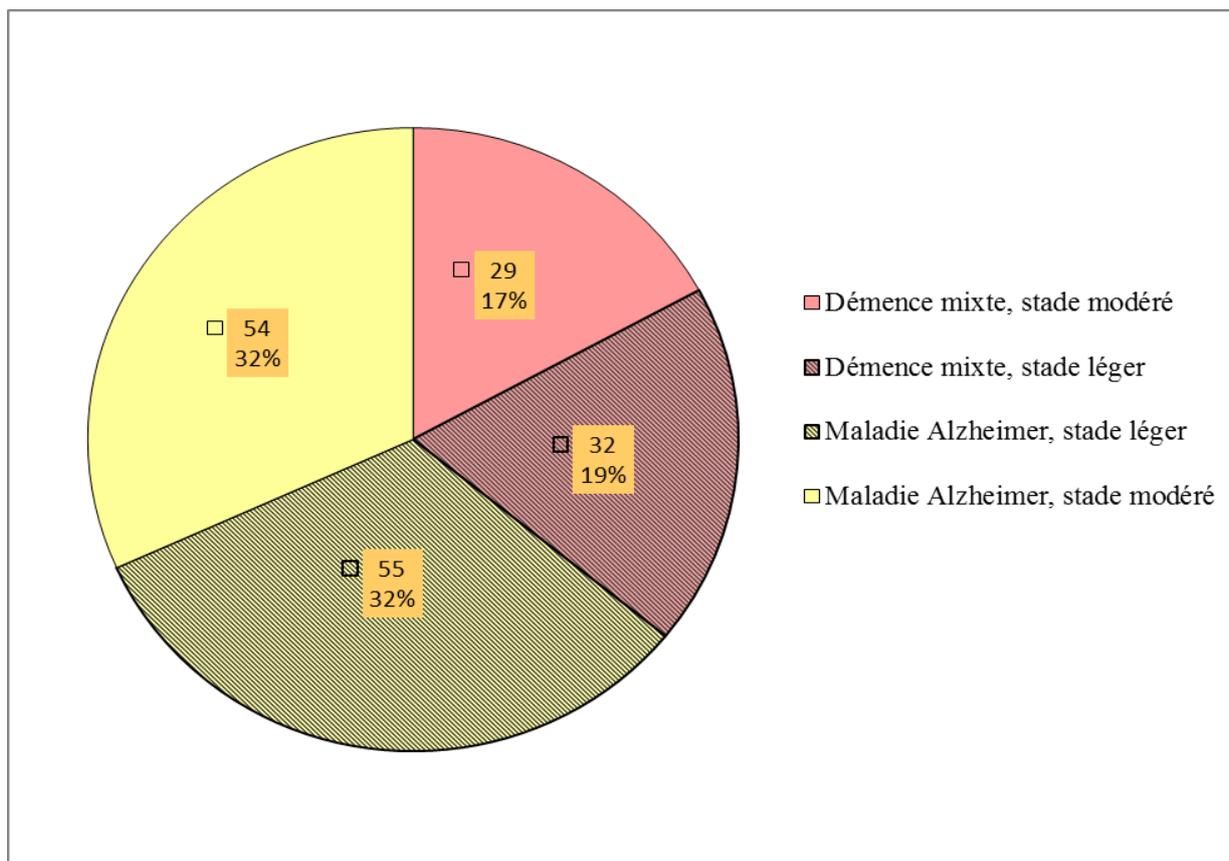
Sur l'ensemble des patients suivis au centre de gérontologie clinique nantais entre janvier 2010 et mai 2013, 170 correspondaient aux critères d'inclusion.

Sur ces 170 patients inclus, la moyenne d'âge était de 83,3 ans, avec 5,4 de déviations standards (DS).

Le sexe ration de cette population était de trois femmes pour un homme, 127 contre 43, soit 74,7% de femmes.

Concernant les types de démence, les patients atteints de maladie d'Alzheimer était les plus nombreux avec 109 patients contre 61 patients atteints de démence mixte.

Le nombre de patients atteints de démence à un stade modéré étaient équivalent au nombre de patients atteints de démence à un stade léger dans notre échantillon, respectivement 83 contre 87.



**Figure 1** : Répartition des patients en fonction de l'étiologie et du stade de leur démence (n = 170).

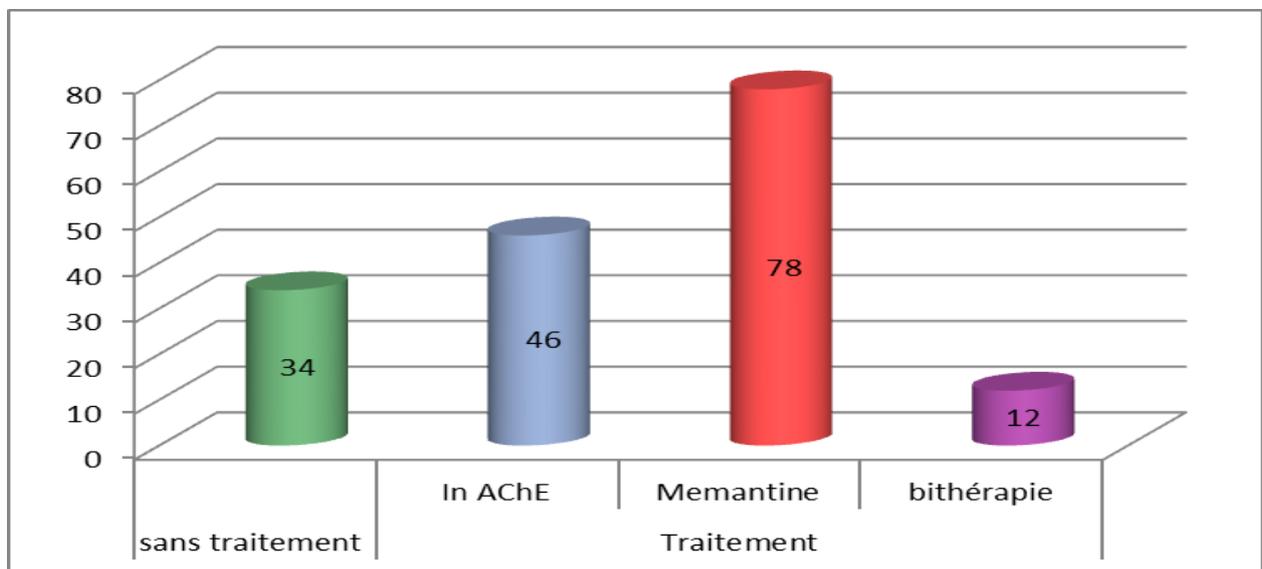
Dans la population étudiée, seuls 21 patients vivaient en EHPAD.

Les 149 autres vivaient à leur domicile. Parmi eux, 115 patients bénéficiaient d'un aidant principal, soit 77,2% des patients vivant à leur domicile.



**Figure 2 :** Répartition des patients en fonction de leur lieu de vie (n = 170).

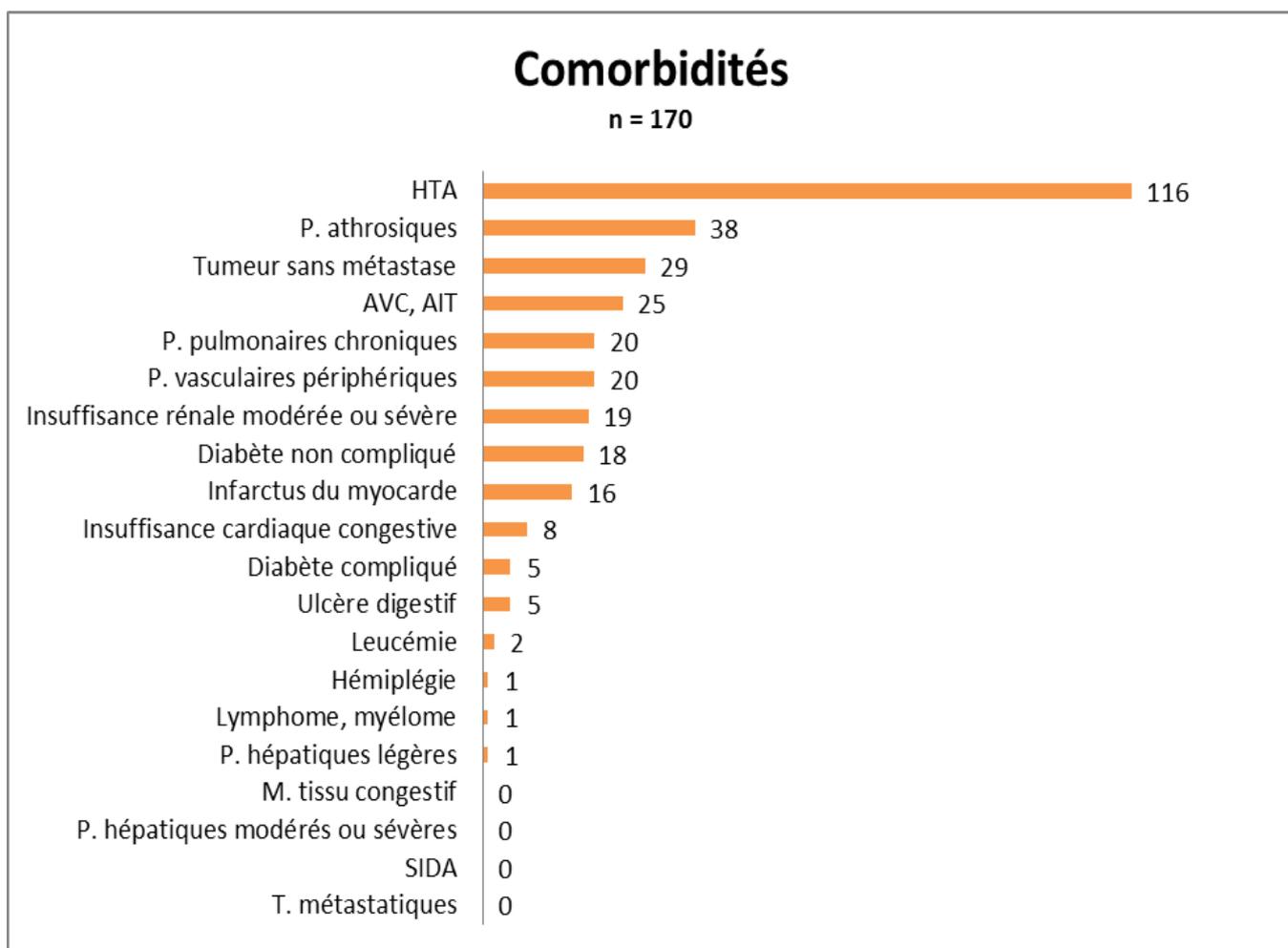
Parmi les 170 patients, seuls 34 ne recevaient pas de traitements anti-Alzheimer de type inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase ou chlorhydrate de mémantine. La répartition des différents traitements est présentée dans la figure 3 ci-dessus.



**Figure 3 :** Répartition des patients en fonction de leurs traitements anti-Alzheimer

In AChE : Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase

Parmi les différentes comorbidités recueillies chez les patients inclus, l'HTA est de loin la pathologie prédominante, 68,2%. Les pathologies arthrosiques, les tumeurs sans métastases et les accidents vasculaires cérébraux et ischémiques transitoires (AVC, AIT) sont ensuite les pathologies les plus fréquentes chez 15 à 20% des patients étudiés.



**Figure 4 :** Nombre de patients présentant chaque comorbidité recensée.

Dans notre population, l'indice de comorbidités de Charlson moyen était de 2,34 ; avec une DS de 1,37.

Sur le plan de l'autonomie, l'échelle IADL, des activités instrumentales de la vie quotidienne, retrouvait une moyenne de 2,4 (1,4 DS) à la consultation initiale, et de 3,0 (1,2DS) à la consultation de suivi à un an.

Pour l'échelle ADL, des activités de base de la vie quotidienne, le score moyen était de 5,4 (1,3 DS) à la consultation initiale des 170 patients étudiés et de 4,9 (1,4 DS) lors de la consultation de suivi à un an.

L'évaluation nutritionnelle, via l'échelle MNA-SF, retrouvait 71 patients à risque de dénutrition, soit 41,8% de l'effectif total.

Sur le plan thymique, 18 patients présentaient un risque de dépression à l'évaluation par la GDS lors de l'évaluation initiale, soit 10,6% de notre population.

Concernant les évènements intercurrents, 38 patients ont été hospitalisés durant l'année de suivi, soit 22,4%, et 71 ont bénéficiés d'une introduction d'aides ou d'une entrée en institution, soit 41,8%.

Il est à noter que, sur les 38 patients hospitalisés, seuls 20 ont nécessité la mise en place d'aides durant l'année de suivi.

## **5) DECLIN COGNITIF RAPIDE**

Un déclin cognitif rapide était retrouvé chez 65 patients, soit 38,23% des patients inclus dans cette étude. Les variations de MMSE allaient, dans le groupe des déclineurs rapides, de 3 à 8 points de MMSE perdus sur une période de 12 mois plus ou moins quatre mois, soit 8 à 16 mois.

## **6) CARACTERISTIQUES DES GROUPES « DECLIN RAPIDE » / « SANS DECLIN RAPIDE »**

Les résultats principaux de la comparaison des caractéristiques des deux groupes sont présentés dans le tableau 1.

Les deux groupes étaient comparables concernant l'âge des patients, les ADL et IADL et le nombre de patients présentant un épisode dépressif.

Le pourcentage de femmes dans le groupe « déclin rapide » étaient légèrement inférieur à celui du groupe « sans déclin rapide », 69,2% contre 78,1%. Mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif,  $p = 0,209$ .

Concernant le type de pathologie démentielle, le pourcentage de patients atteints d'une démence mixte était supérieur dans le groupe « déclin rapide », 40% contre 33,3%.

Cependant, ce résultat n'était pas statistiquement significatif,  $p = 0,413$ .

Le stade des démences différaient également, avec un pourcentage de stade modéré dans le groupe « déclin rapide » de 55,4% contre 44,8% dans le groupe « sans déclin rapide », mais ces résultats ne sont pas interprétables car  $p = 0,208$ .

La survenue d'évènements intercurrents tels que l'hospitalisation, l'introduction d'aides ou l'institutionnalisation durant l'année de suivi était comparable dans les deux groupes.

La moyenne des indices de Charlson était calculé à 2,65, plus ou moins 1,5 de déviations standards, dans le groupe « déclin rapide ». En comparaison, dans le groupe « sans déclin rapide », la moyenne des indices de Charlson calculés était retrouvée à 2,2, plus ou moins 1,2 déviation standard.

La variable « Indice de Charlson » était statistiquement significative, avec un  $p = 0,025$ , dans le groupe « déclin rapide » comparé au groupe « sans déclin rapide ».

**Tableau 1** Comparaison des caractéristiques des patients avec et sans déclin cognitive rapide (n=170)

Caractéristiques	Déclin cognitif rapide	P-Value*
------------------	------------------------	----------

	Oui (n =65)	Non (n =105)	
Age (ans), moyenne $\pm$ DS	83.1 $\pm$ 5.2	83.5 $\pm$ 5.4	0.672
Femme, n (%)	45 (69.2)	82 (78.1)	0.209
Démence mixte, n (%)	26 (40)	35 (33.3)	0.413
Stade modéré, n (%)	36 (55.4)	47 (44.8)	0.208
Aidant, n (%)	43 (66.2)	72 (68.6)	0.739
Vivant à domicile, n (%)	61 (93.8)	88 (83.8)	0.059
Traitements anti-Alzheimer, n (%)	50 (76.9)	86 (81.9)	0.437
ADL †, score, moyenne $\pm$ DS	5.3 $\pm$ 0.8	5.5 $\pm$ 1	0.366
IADL ‡, score, moyenne $\pm$ DS	2.3 (1.4)	2.4 (1.4)	0.709
Dépression, n (%)	9 (14.1)	9 (8.6)	0.307
Introduction d'aide durant l'année de suivi, n (%)	26 (40)	45 (42.9)	0.751
Hospitalisation durant l'année de suivi, n (%)	15 (23.1)	23 (21.9)	0.852
Indice de Charlson, score, moyenne $\pm$ DS	2.65 (1.5)	2.2 (1.2)	<b>0.025</b>

\*: basé sur un *t*-test de Student indépendant ou un chi-square test comme approprié avec un *P* significatif <0.05; Valeur significative de *P* (i.e. < .05) indiquée en caractères gras.

†: Activités de la vie quotidienne (score de 0 à 6)

‡: Activités instrumentales de la vie quotidienne (score de 0 à 4)

## 7) FACTEURS ASSOCIES AU DECLIN COGNITIF RAPIDE

L'association des variables étudiées avec la survenue d'un déclin cognitif rapide est évaluée statistiquement par le calcul d'Odds Ratio. Un Odds Ratio inférieur à un lien montre un lien protecteur entre la variable étudiée et le déclin cognitif rapide, variable dépendante. A l'inverse, un Odds Ratio supérieur à 1 montre un lien de type facteur de risque entre la variable étudiée et le déclin cognitif rapide. Cependant, si 1 appartient à l'IC à 95%, les résultats ne sont pas interprétables.

Les résultats sont présentés dans le tableau 2. La colonne de gauche présente les résultats de l'analyse univariée, tandis que la colonne de droite présente les résultats de l'analyse multivariée.

**Tableau 2.** Analyse uni et multivariée par modèles de régressions logistiques montrant l'association entre un déclin cognitive rapide (variable dépendante) et l'indice de

comorbidités de Charlson (variable indépendante) ajusté en fonction des caractéristiques cliniques (n=170)

	Unadjusted model			Adjusted model		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age, ans	0.99	[0.93;1.05]	0.67	0.99	[0.93;1.05]	0.797
Femme	0.631	[0.31;1.27]	0.198	1.54	[0.26;1.28]	0.177
Démence mixte	1.33	[0.70;2.53]	0.379	1.00	[0.48;2.06]	0.996
Démence modérée	0.53	[0.82;2.85]	0.179	<b>2.15</b>	[1.05;4.40]	<b>0.035</b>
Aidant	0.90	[0.46;1.731]	0.743	–	–	–
Vivant à domicile	2.95	[0.94;9.18]	0.063	<b>4.00</b>	[1.05;15.31]	<b>0.042</b>
Traitements anti-Alzheimer	0.74	[0.34;1.58]	0.431	0.80	[0.34;1.91]	0.621
ADL	0.85	[0.61;1.20]	0.367	–	–	–
IADL	0.96	[0.76;1.20]	0.707	–	–	–
Dépression	1.74	[0.65;4.66]	0.266	2.37	[0.78;7.16]	0.127
Introduction d'aides durant l'année de suivie	0.89	[0.47;1.67]	0.714	–	–	–
Hospitalisation durant l'année de suivi	1.07	[0.51;2.24]	0.859	–	–	–
Indice de Charlson	<b>1.29</b>	[1.03;1.63]	<b>0.027</b>	<b>1.30</b>	[1.02;1.65]	<b>0.035</b>

### A) PLACE DES COMORBIDITES : INDICE DE CHARLSON

Lors de l'analyse univariée, l'indice de Charlson ressort de façon statistiquement significative comme associé au déclin cognitif rapide avec un Odds Ratio (OR) de 1,29 pour

un IC à 95% de [1,03 ; 1,63], p à 0,027. Un indice de Charlson élevé est donc associé à la survenue d'un déclin cognitif rapide.

Pour les autres variables étudiées, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs dans l'analyse univariée. Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

Dans le modèle multivarié, l'ajustement permet de diminuer les biais et d'analyser le lien entre la variable étudiée, indice de Charlson, et le déclin cognitif rapide de façon indépendante par rapport aux autres variables présentes. L'OR de l'indice de Charlson est de 1,30 avec un IC à 95% à [1,02 ; 1,65], p à 0,035. Un indice important de Charlson est donc significativement associé à un déclin cognitif rapide.

## **B) IMPACT DU LIEU DE VIE**

Les patients vivants à domicile ont un OR de 4,00, avec un IC à 95% à [1,05 ; 15,31], p : 0,042. L'association entre le déclin cognitif rapide et la vie à domicile est donc statistiquement significative. Le risque de survenue d'un déclin cognitif rapide pour un patient vivant à domicile, dans notre population étudiée, est multiplié par 4.

Il est à noter qu'il n'y avait pas d'association significative en analyse univariée entre ces deux critères (p : 0,063).

## **C) PARTICULARITES DE LA DEMENCE AU STADE MODERE**

Le stade de la démence semble également avoir un impact, quelle que soit le type de démence, mixte ou maladie d'Alzheimer. En effet, l'OR est de 2,15 avec un IC à 95% de [1,05 ; 4,40], p à 0,035, pour les patients présentant un déclin cognitif rapide et un stade modéré de démence.

Le stade modéré de la démence mixte et de la maladie d'Alzheimer est plus souvent associé au déclin cognitif rapide. Cependant, il n'y avait pas d'association significative en analyse univariée entre ces deux critères (p : 0,179).

Les autres facteurs de confusion n'étaient pas associés au déclin cognitif rapide en analyses univariées et multivariées.

---

## **DISCUSSION**

Dans notre étude, 65 patients ont présenté un déclin cognitif rapide sur les 170 inclus, soit 38,23% de notre population totale. L'association entre un fardeau élevé de comorbidités, évalué via l'indice de Charlson, et un déclin cognitif rapide a pu être mise en évidence dans notre population avec un OR de 1,30 ; IC à 95% [1,02 ; 1,65],  $p = 0,035$  dans l'analyse multivariée. Il existe donc un lien entre la survenue d'un déclin cognitif rapide et un lourd fardeau de comorbidités chez les patients de plus de 65 ans atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte au stade léger ou modéré suivi au centre ambulatoire de gérontologie clinique nantais.

De plus, une association a été retrouvée entre le risque de survenue d'un déclin cognitif rapide et le stade de la démence. En effet, les patients présentant un stade modéré de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte étaient plus à risque d'évoluer vers un déclin cognitif rapide avec un OR à 2,15 ; [1,05 ; 4,40],  $p = 0,035$ .

La vie à domicile est également un facteur de risque de survenue d'un déclin cognitif rapide dans notre étude avec un OR à 4,00 ; IC à 95% [1,05 ; 15,31],  $p = 0,042$ . Les patients vivant au domicile ont présenté un risque de déclin cognitif rapide plus important, indépendamment de la présence ou non d'un aidant.

## **8) DECLIN COGNITIF RAPIDE ET FARDEAU DE COMORBIDITES :**

Dans la littérature, les études s'intéressant au déclin cognitif rapide sont essentiellement celles des cohortes PAQUID<sup>89</sup>, SAFES<sup>66</sup> et REAL.FR<sup>185</sup>. Cependant, ces cohortes n'étudient pas systématiquement le lien entre un déclin cognitif rapide et un lourd fardeau de comorbidités. Elles étudient essentiellement le lien entre le déclin cognitif rapide et chacune des comorbidités, de façon individuelle.

Parmi les études en cours, la cohorte REAL.FR étudie le lien entre un fardeau de comorbidités élevé, calculé via l'indice de Charlson, et l'évolution cognitive de 565 patients atteints de la maladie d'Alzheimer<sup>185</sup>. A l'inclusion de la cohorte gériatrique REAL.FR, la moyenne de l'indice de Charlson dans cette cohorte était de 1,5, +/- 0,9 DS<sup>185</sup>. Dans notre étude, le fardeau de comorbidités est plus important, avec une moyenne de l'indice de Charlson de 2,65 (+/- 1,5 DS) dans le groupe des patients présentant un déclin cognitif rapide et une moyenne de 2,2 (+/- 1,2 DS) dans le groupe sans déclin cognitif rapide. Le suivi de la cohorte REAL.FR est actuellement en cours, les résultats concernant la recherche d'une

association entre un fardeau élevé de comorbidités et l'évolution cognitive des patients ne sont pas encore disponibles. Cependant, la comparaison de notre étude avec les données de la cohorte REAL.FR sera difficile, en raison d'une définition différente du déclin cognitif rapide. En effet, dans la cohorte REAL.FR, le déclin cognitif rapide est défini par une perte de 3 points au moins au MMSE mais sur une période de six mois<sup>89</sup>. Dans la cohorte REAL.FR, la proportion de patients présentant un déclin cognitif rapide est de 23,9%, soit 135 patients sur 565 patients inclus<sup>52</sup>. Cette proportion de déclineurs rapides est inférieure à celle retrouvée dans notre étude, qui est de 38,23%, soit 65 patients. Cette variation est probablement due à la définition même du déclin cognitif rapide. Hormis cette différence de proportion de déclineurs rapides, les populations sont assez similaires, avec une moyenne d'âge de 77,4 ans (+/- 7,1 DS) pour la cohorte REAL.FR et 83,3 (+/-5,4 DS) dans notre population. De même, le score du MMSE initial moyen est comparable avec 20,1 (+/- 4,5 DS) dans la cohorte REAL.FR et 20,4 (+/- 4,1 DS) dans notre population.

Dans la cohorte PAQUID, le déclin cognitif rapide est également défini par la perte de 3 points sur un an. La proportion de patients présentant un déclin cognitif rapide est de 33,9%, soit 83 patients<sup>88</sup>. La proportion de déclineurs rapides retrouvée dans notre échantillon est supérieure de 5%, elle est de 38,23%. L'âge moyen des sujets était de 85,5 ans +/- 6 DS et le score initial moyen au MMSE est de 17,5 +/- 5,5. Cette population est relativement comparable à celle de notre étude, avec un score initial au MMSE plus proche que les cohortes précédentes, 20,4 +/- 4,1 DS, et un l'âge moyen dans notre étude de 83,3 +/- 5,4 DS<sup>88</sup>. Toutefois, la recherche d'une relation entre le déclin cognitif rapide et un fardeau important de comorbidités n'est pas réalisée.

Dans la cohorte SAFES, le déclin cognitif rapide est défini par la perte d'au moins 3 points de MMSE sur un an. Cette cohorte est formée de sujets de 75 ans et plus, atteints de maladie d'Alzheimer<sup>66</sup>. La proportion de déclineurs rapides est de 33,6%, soit 84 patients sur un total de 250<sup>66</sup>. Cette proportion est comparable à celle retrouvée dans notre étude<sup>66</sup>. La recherche d'une relation entre le déclin cognitif rapide et un fardeau important de comorbidités n'est pas réalisée<sup>66</sup>.

Dans une étude américaine de l'équipe du Dr. Doraiswamy, l'association entre le déclin cognitif et l'importance du fardeau de comorbidités a été recherché chez 679 patients atteints de maladie d'Alzheimer<sup>186</sup>. Dans cette cohorte, le MMSE moyen était de 11,8, +/- 8 DS, soit une inclusion des patients atteints de démence sévère<sup>186</sup>. Le fardeau de comorbidités était évalué via la CIRS-G. Le lien entre le déclin cognitif des patients atteints d'une maladie

d'Alzheimer et un fardeau de comorbidités important avait été démontré avec l'aide de cette échelle de comorbidités <sup>186</sup>.

Cependant, cette cohorte ne s'est pas intéressée à l'impact du fardeau de comorbidités dans la survenue d'un déclin cognitif rapide, mais uniquement sur le déclin cognitif, chez des patients déments de 65 ans et plus.

## **9) LE DECLIN COGNITIF RAPIDE, D'AUTRES FACTEURS ASSOCIES :**

### **A) LE LIEU DE VIE :**

Le lieu de vie des patients atteints d'une démence mixte ou d'une maladie d'Alzheimer semble jouer un rôle important dans notre étude. En effet, le risque de survenue d'un déclin cognitif rapide est multiplié par 4 dans l'analyse multivariée. Ce risque est donc indépendant des autres facteurs étudiés et notamment indépendant de la présence ou non d'un aidant.

Cependant, le résultat de l'analyse univariée n'était pas statistiquement significatif.

Dans notre étude, l'effectif de patients vivant au domicile était de 149 personnes alors qu'il n'y avait seulement que 21 personnes dans le groupe vivant en EHPAD, soit 12,4%. Cette disproportion entre les deux groupes de patients peut être une explication de ce résultat.

Dans la cohorte PAQUID, 39% des patients déments sont institutionnalisés <sup>51</sup>. Hors, seulement 12,4% sont institutionnalisés dans notre étude. Cette différence de représentativité des patients habitant en EHPAD peut s'expliquer par le manque de suivi au centre ambulatoire de gérontologie clinique nantais des patients institutionnalisés. Dans la cohorte PAQUID, le suivi des patients est réalisé en prospectif, les patients sont donc convoqués à des consultations de suivi. Dans notre étude, les données sont recueillies en rétrospectif. Seuls les patients ayant eux-mêmes réalisés un suivi d'au moins une année au centre ambulatoire de gérontologie clinique nantais ont pu être inclus. Il existe donc un biais de recrutement important. Certains patients ont arrêtés leur suivi suite à leur entrée en institution et auraient pu être comptabilisés comme de perdus de vue dans une étude prospective, permettant ainsi d'estimer la poursuite ou non du suivi en EHPAD.

Dans la cohorte SAFES, parmi les 250 patients étudiés, 201 vivaient à domicile et 49 en institution <sup>66</sup>. Cette proportion de 19,6% de patients vivant en institution est inférieure à la

celle de la cohorte PAQUID et se rapproche de l'effectif retrouvé dans notre étude. Cependant, dans la cohorte SAFES, l'impact du mode de vie sur la survenue d'un déclin cognitif ne ressort pas de façon statistiquement significative <sup>66</sup>.

L'épuisement de l'aidant est également évalué dans la cohorte SAFES <sup>66</sup>. Un lien est démontré entre la survenue d'un déclin cognitif rapide et l'épuisement de l'aidant principal avec un OR de 2,6 [1,1 ; 6,4] d'IC à 95% et  $p = 0,04$  <sup>66</sup>. Ce qui n'est pas le cas dans notre étude. La présence d'un aidant au domicile n'influence pas, dans notre étude, la survenue d'un déclin cognitif rapide.

Cependant, seule la présence d'un aidant informel, et non son épuisement, est recherché dans notre étude. La présence de l'aidant n'est peut-être pas un facteur de risque de déclin cognitif rapide, mais l'épuisement de cet aidant pourrait l'être.

Dans une étude américaine sur une population de 1062 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, la présence ou non d'un aidant n'influence pas la survenue d'un déclin cognitif rapide, le déclin étant défini par la perte de 3 points de MMSE sur un an <sup>187</sup>. La présence d'un aidant n'était peut-être pas la variable à étudier. L'évaluation de l'épuisement des aidants dans notre population étudiée aurait été probablement plus pertinente. En effet, parmi les 149 patients vivants au domicile de notre étude, 115 avaient un aidant informel. Il peut donc exister un biais du au facteur de confusion : épuisement de l'aidant.

## **B) LE STADE DE LA DEMENCE :**

Le stade de la démence semble influencer la survenue d'un déclin cognitif rapide dans notre étude. En effet, un lien est démontré entre le stade modéré de la maladie d'Alzheimer ou de la démence mixte et la survenue d'un déclin cognitif rapide dans notre population avec un OR de 2,15 ; [1,05 ; 4,40] d'IC à 95%,  $p = 0,035$ . Les patients au stade modéré d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte auraient donc un risque de déclin cognitif rapide multiplié par deux par rapport aux patients au stade léger.

Dans la littérature, certaines études corroborent ces résultats.

Notamment, dans une étude américaine sur 3748 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, un lien est retrouvé entre la sévérité du stade de la démence et le survenue d'une déclin cognitif rapide <sup>188</sup>. Plus le stade de la démence était sévère, plus le risque de déclin cognitif rapide était accru <sup>188</sup>.

Dans la cohorte SAFES, un lien est recherché entre le score initial au MMSE et la survenue d'un déclin cognitif rapide chez 250 patients de plus de 75 ans atteints d'une maladie

d'Alzheimer<sup>66</sup>. Le MMSE initial moyen est plus bas dans la cohorte SAFES avec 16,2, +/- 5,2 DS contre 20,4, +/- 4,1 DS dans notre population étudiée. Cette variation est probablement due à l'inclusion de patients présentant une démence sévère dans la cohorte SAFES. En effet, leur critère était un MMSE > ou = à 3 au moment de l'inclusion<sup>66</sup>. L'odds ratio, pour un MMSE initial bas associé à la survenue d'un déclin cognitif rapide, était de 1,10, IC à 95% [1,04 ; 1,17], p = 0,002<sup>66</sup>. Il existe donc un lien entre un stade de démence plus avancé et la survenue d'un déclin cognitif rapide.

Dans deux autres études recherchant un lien entre la sévérité de la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif<sup>186, 187</sup>, une association est également démontrée entre un stade avancé de démence et un déclin cognitif plus important.

## C) LES AUTRES FACTEURS :

### I) L'ÂGE ET LE SEXE :

Dans notre étude, l'âge et le sexe ne sont pas des facteurs de risque de déclin cognitif rapide dans la population étudiée.

Dans une cohorte australienne AIBL réalisée chez 211 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le sexe masculin et l'âge jeune sont des facteurs de risque de survenue de déclin cognitif rapide<sup>87</sup>. Cependant, dans cette cohorte, la définition du déclin cognitif rapide est une perte de 6 points au MMSE sur 18 mois<sup>87</sup>.

Dans une étude américaine sur 3748 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, les facteurs de risque de déclin cognitif rapide sont recherchés. Cette étude réalise plusieurs sous-groupes, dont un groupe de 873 patients traités par placebo. Ce sous-groupe comprend des patients de 48 à 102 ans, avec une moyenne d'âge de 74,0 ans (8,9 DS) dans le bras des déclineurs rapides et 75,8 ans (8,7 DS) dans le bras contrôle<sup>87</sup>. Le déclin cognitif rapide est défini par une perte de 1,5 point sur une période de 6 mois dans cette étude. Une analyse multivariée associe l'âge jeune, < ou = à 75 ans, avec un risque de déclin cognitive rapide dans cette cohorte, OR à 1,66 ; [1,18 ; 2,32], p = 0,0035<sup>87</sup>. Les sujets de 75 ans et moins pourrait avoir un risque plus important de déclin cognitif rapide<sup>188</sup>. Dans notre étude, l'âge moyen est de 83,3 ans. La population incluse n'est donc pas identique par l'âge, ce qui peut être une explication aux résultats différents dans ces deux études.

### II) LA DEPRESSION :

Le risque de dépression a été évalué dans notre étude à travers l'échelle GDS (Geriatric depression scale). Il n'y avait pas d'association en analyse uni- ou multivariée entre le risque de dépression et la survenue d'un déclin cognitif rapide.

Dans la cohorte PAQUID, le lien entre la présence d'un syndrome dépressif et la survenue d'un déclin cognitif rapide est recherché. Les résultats ne sont pas significatifs <sup>88</sup>.

Dans la cohorte SAFES, un lien est retrouvé entre le risque de dépression et la survenue d'un déclin cognitif rapide, avec un OR à 1,8, IC à 95% [1,02 ; 3,18], p : 0,048 <sup>66</sup>.

Le risque de dépression semble peut-être associé à la survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Notre étude manquait peut-être de puissance pour le démontrer. Cependant, la dépression elle-même ne semble pas associée au risque de déclin cognitif rapide.

### III) LES TRAITEMENTS ANTI-ALZHEIMER :

Les traitements anti-Alzheimer, les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase et le chlorhydrate de memantine, que cela soit en bi- ou en monothérapie, ne sont pas statistiquement des facteurs influençant le déclin cognitif rapide.

Dans une étude américaine étudiant l'effet du donepezil sur le déclin cognitif rapide, le donepezil ne semble pas avoir d'influence sur la survenue ou non d'un déclin cognitif rapide chez des patients atteints d'une maladie Alzheimer <sup>188</sup>.

Dans la cohorte australienne AIBL, les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase s'avèrent être des facteurs de risque de déclin cognitif rapide <sup>87</sup>. Cependant, dans cette cohorte, la définition du déclin cognitif rapide n'est pas la même que dans notre étude, avec 6 points de perte au test MMSE en 18 mois <sup>87</sup>.

Le risque de survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et traité par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'est pas directement étudié dans notre population. D'autres études sont nécessaires pour définir l'existence ou non d'un tel risque et des conséquences qu'il pourrait avoir pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

### IV) L'HOSPITALISATION :

L'hospitalisation au cours de l'année de suivi n'est pas associée dans notre étude à la survenue d'un déclin cognitif rapide.

A contrario, dans la cohorte PAQUID, l'hospitalisation durant l'année précédant la survenue du déclin cognitif rapide est associée à sa survenue. Sur 245 patients étudiés, 54,4% des patients présentant un déclin cognitif rapide ont été hospitalisés pendant l'année de suivi contre 31,7% dans le groupe de patients sans déclin cognitif rapide,  $p : 0,001$ <sup>88</sup>.

L'hospitalisation des patients durant l'année de suivi précédant la survenue du déclin cognitif rapide n'est pas recherchée dans les cohortes REAL.FR et SAFES.

L'absence d'association hospitalisation-survenue du déclin cognitif rapide dans notre étude peut s'expliquer par des différences dans la prise en charge des patients. En effet, l'hospitalisation n'est peut-être pas un bon marqueur. La survenue de pathologies intercurrentes serait peut-être un marqueur plus pertinent et permettrait de prendre en compte toute pathologie survenue pendant l'année de suivi, que sa prise en charge ait été hospitalière ou libérale.

## **10) BIAIS ET LIMITES DE L'ETUDE :**

### **A) LE CONCEPT DE DECLIN COGNITIF RAPIDE :**

Tout d'abord la définition même du déclin cognitif rapide n'est pas consensuelle. La plupart des grandes cohortes actuelles ont choisi comme définition la perte de 3 points au moins au score du MMSE sur un an de suivi.

Cependant, certaines définitions se basent sur des périodes de 6<sup>89</sup> ou 18 mois<sup>87</sup> avec des pertes au MMSE allant de 3<sup>89</sup> à 6 points<sup>87</sup>. Il découle de ces différentes définitions du déclin cognitif rapide des variations en termes de proportion de sujets présentant un déclin cognitif rapide au cours du suivi dans les différentes études. Il existe donc un biais en termes de comparabilité de ces études. En effet, si l'on modifie la perte de points observée au MMSE, les effectifs analysés changent également. Le groupe de patients présentant un déclin cognitif rapide n'est alors plus le même et les études ne sont alors plus comparables.

Cependant, dans notre échantillon, la proportion de patients présentant un déclin cognitif rapide est supérieure au pourcentage observé dans d'autres études. En effet, 38,23% des patients présentent un déclin cognitif rapide dans notre étude, alors que les données de la littérature s'accordent à montrer qu'un tiers seulement des patients atteints de démence de type Alzheimer présente un déclin cognitif rapide<sup>66, 88</sup>.

Deux hypothèses peuvent être formulées. D'une part, le stade de la démence influe sur la survenue d'un déclin cognitif rapide. En effet, les patients présentant un stade modéré de démence mixte ou de maladie d'Alzheimer sont significativement plus à risque de présenter un déclin cognitif rapide. La proportion de patients au stade modéré est peut-être plus importante dans notre étude que dans les cohortes PAQUID<sup>88</sup> ou SAFES<sup>66</sup>. Dans la cohorte PAQUID, les déclineurs rapides représentent 33,9% de l'échantillon, soit 83 sujets sur 245<sup>88</sup>, avec une définition du déclin cognitif rapide identique à celle utilisée dans notre étude. Dans la cohorte SAFES, le pourcentage de déclineurs rapides est similaire avec 33,6%<sup>66</sup>. Cependant, la vérification de cette hypothèse nécessiterait des données supplémentaires des cohortes SAFES et PAQUID.

Il peut exister un biais de recrutement. En effet, les cohortes PAQUID et SAFES sont prospectives alors que notre étude est rétrospective. De plus, un biais d'informations, liés au recueil des données de notre étude, est fort probable.

D'autre part, notre étude inclue les patients atteints d'une démence mixte. Même si certaines études montrent que la proportion de démence mixte est sous-estimée lors des diagnostics étiologiques de démence, souvent diagnostiquée comme maladie d'Alzheimer pure<sup>114</sup>, les cohortes PAQUID et SAFES incluent uniquement les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pure dans leur analyse.

Concernant la survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints de démence mixte, peu de données sont disponibles dans la littérature. Le risque de déclin cognitif rapide est peut-être plus important chez les déments mixtes. La différence de proportion de déclin cognitif rapide dans notre étude pourrait être due à la présence de patients atteints de démence mixte. Cependant, dans notre étude, la démence mixte n'est significativement pas un risque de déclin cognitif rapide, avec un OR de 1,00 ; IC à 95% [0,48 ; 2,06] et  $p = 0,996$  dans l'analyse multivariée. Mais la proportion de déclineurs rapides chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer est de 35,8% et celle des patients atteints d'une démence mixte est de 42,6%. Un échantillon plus important de patients aurait peut être montrée une différence significative entre les patients atteints d'une démence mixte et ceux atteints d'une maladie d'Alzheimer. Le stade modéré est également un facteur de risque de survenue de déclin cognitif rapide chez les déments mixtes comme chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer dans notre population étudiée. Ce résultat est corrélé par différentes données de la littérature pour les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer<sup>66, 188</sup>, pas de données disponibles pour la démence mixte.

## **B) LE LIEU DE VIE :**

Nos résultats présentent le domicile comme un lieu de vie à risque de déclin cognitif rapide, indépendamment de la présence d'un aidant. Ce résultat est peu retrouvé dans la littérature. L'effectif de patients vivants en EHPAD était seulement de 21 personnes alors qu'il y avait 149 patients dans le groupe vivant à domicile. Ce faible effectif a pu être un biais dans notre analyse.

## **C) AUTRES FACTEURS :**

D'autres facteurs influençant la survenue d'un déclin cognitif rapide n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

## **I) LE RISQUE DE CHUTE :**

Le risque de chute n'a pas pu être évalué chez les patients inclus, en raison du recueil rétrospectif des informations. Les données concernant le risque de chute n'avaient pas été recherchées lors du recueil des informations initiales.

Dans la cohorte SAFES, le risque de chute a été retrouvé comme associé à la survenue d'un déclin cognitif rapide chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer <sup>66</sup>, dans le groupe de patients ayant un aidant principal.

## **II) LE NIVEAU SOCIO-EDUCATIF :**

Le niveau socio-éducatif des patients inclus n'a pas pu être recherché.

Dans la cohorte SAFES, le niveau socio-éducatif élevé était retrouvé comme un facteur de risque de déclin cognitif rapide <sup>66</sup>.

Dans des études similaires, le facteur de risque d'un déclin cognitif rapide était tantôt un niveau socio-éducatif élevé <sup>189</sup>, tantôt un niveau socio-éducatif bas <sup>190</sup>. Tandis que dans une

étude américaine de 478 patients, le niveau socio-éducatif était retrouvé facteur favorisant une détérioration cognitive lente <sup>191</sup>.

### III) LA GENETIQUE :

Des facteurs génétiques influent également la survenue d'un déclin cognitif rapide. En effet, la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E accrue le risque de survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer <sup>85</sup>. Le risque augmente en cas d'homozygotie pour ce gène <sup>46</sup>. L'analyse du patrimoine génétique des sujets inclus dans notre étude n'a nullement été réalisée.

L'analyse des facteurs de risque de déclin cognitif rapide est très longue. En effet, ces facteurs sont multiples et touchent tous les domaines influençant la vie du patient, allant de son propre génome à son lieu de vie.

---

## CONCLUSION

Une proportion d'environ un tiers des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte présente un déclin cognitif rapide. Afin d'améliorer leur prise en charge, l'étude des facteurs de risque pouvant influencer la survenue d'un déclin cognitif rapide, ou bien l'aggravée, est un enjeu. Notre hypothèse initiale de l'impact d'un lourd fardeau de

comorbidités sur la survenue d'un déclin cognitif rapide, chez les patients de 65 ans et plus atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte, a été validée par notre étude.

Le fardeau de comorbidités est donc à prendre en compte lors de la prise en charge des patients atteints de démence de type Alzheimer ou mixte. En effet, une prise en charge adaptée, avec un suivi plus soutenu, pourra être proposé à ces patients plus à risque de déclin cognitif rapide.

L'impact de la prise en charge des différentes comorbidités de la maladie d'Alzheimer sur l'évolution de celle-ci sera ensuite à étudier. L'existence d'un lien entre l'évolution de deux pathologies n'implique pas un bénéfice à traiter l'une pour améliorer l'évolution de l'autre. Cependant, la prise en charge des comorbidités dans la démence semble avoir un impact global sur l'évolution d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte.

De plus, d'autres facteurs de risque de déclin cognitif rapide ont été mis en évidence dans notre étude. Le stade avancé de la maladie semble jouer un rôle important dans la survenue d'un déclin cognitif rapide. Lors du diagnostic, le stade de la maladie doit également être pris en compte.

En France, le score moyen au MMSE au moment du diagnostic de la maladie d'Alzheimer est de 19<sup>74</sup>. Les stades modérés au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer sont donc courant. Une prise en charge adaptée pourrait être proposée à cette occasion afin d'essayer de prévenir la survenue d'un déclin cognitif rapide.

Le lieu de vie semble avoir une influence dans la survenue d'un déclin cognitif rapide. Le risque accru de déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence mixte et vivant au domicile devra être reconfirmé par d'autres études.

Cette étude permet une avancée dans la recherche des facteurs de risque de survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

De nombreuses hypothèses de travail de recherche pour préciser ces résultats sont possibles : La confirmation de ces résultats en utilisant d'autres échelles de comorbidités sur une population plus grande serait intéressante; La précision du poids de chaque comorbidité à l'intérieur du score de Charlson pourrait être également recherchée.

---

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Dourgnon P. Question d'économie de la santé : l'informatique. *Bulletin d'information en économie de la santé*. 2000;(26).
2. Robert-Bobée I. Projections de population 2005-2050 Vieillesse de la population en France métropolitaine. 2007;(408-409):95-112.
3. Insee - Population - Population par âge.
4. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Revue neurologique*. 2003;159(4):405-411.

5. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):515–519.
6. HAS. Recommandation maladie d'Alzheimer et maladie apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011.
7. Dourgnon P, Guillaume S., Rochereau T. *Enquête sur la santé et la protection sociale 2010*. IRDES; 2012:1–227.
8. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357–363. doi:10.1370/afm.983.
9. Bergeron E, Lavoie A, Moore L, Clas D, Rossignol M. Comorbidity and age are both independent predictors of length of hospitalization in trauma patients. *Can J Surg*. 2005;48(5):361–366.
10. Chassagne P. Comorbidités et syndromes démentiels. 2008;6(1):43–8.
11. Solomon A, Dobranici L, Kåreholt I, Tudose C, Lăzărescu M. Comorbidity and the rate of cognitive decline in patients with Alzheimer dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(12):1244–1251. doi:10.1002/gps.2670.
12. Vishal S, Sourabh A, Harkirat S. Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome. *J Med Biogr*. 2011;19(1):32–33.
13. Davous P, Delacourte A. Maladie d'Alzheimer. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 1999.
14. Delay J, Brion S. *Les Démences tardives : Par Jean Delay, ... Serge Brion*. Masson et Cie Niort, impr. Soullisse et Cassegrain; 1962.
15. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, 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*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
16. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(3):728–733.
17. Helmer C, Pasquier F, Dartigues J-F. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *médecine/sciences*. 2006;22(3):288–296.
18. Rockwood K, Stadnyk K. The prevalence of dementia in the elderly: a review. *Can J Psychiatry*. 1994;39(5):253–257.
19. Wancata J, Börjesson-Hanson A, Ostling S, Sjögren K, Skoog I. Diagnostic criteria influence dementia prevalence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(12):1034–1045.
20. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999;66(2):177–183.
21. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):225–230.
22. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):463–471.
23. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. 1999;53(9):1992–1997.
24. Berr C. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives. 2009;7:7–14.

25. Hauw J-J, Colle M-A, Duyckaerts C. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*. 2000;11(2):5–23.
26. Delacourte A, Buée L. Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol*. 1997;171:167–224.
27. Josephs KA, Dickson DW, Murray ME, et al. Quantitative neurofibrillary tangle density and brain volumetric MRI analyses in Alzheimer's disease presenting as logopenic progressive aphasia. *Brain Lang*. 2013.
28. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):351–357.
29. Duyckaerts C, Bennefib M, Grignon Y, et al. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiol Aging*. 1997;18(3):267–273.
30. Derouesné C. [Alzheimer and Alzheimer's disease: the present enlightened by the past. An historical approach]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008;6(2):115–128. doi:10.1684/pnv.2008.0122.
31. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. *Arch Med Res*. 2012;43(8):595–599.
32. Laly F, Duveau J-P, Behar F, Veysseyre A-M, Palisson M. [Cerebral amyloid angiopathy]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2007;5(1):35–45.
33. Derouesné C. Corrélations anatomocliniques et maladie d'Alzheimer. 2004;2(4).
34. Delacourte A, Campion D, Davous P. La Maladie d'Alzheimer. In : ; 2006:1–69.
35. Duyckaerts C, Colle M, Delatour B. Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. *Rev Neurol (Paris)*. 1999;155(4S):17–27.
36. Gupta A, Pansari K. Inflammation and Alzheimer's disease. *International journal of clinical practice*. 57(1):36–39.
37. Moncaster JA, Pineda R, Moir RD, et al. Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in Down syndrome. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10659.
38. Blacker D, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*. 1998;55(3):294–296.
39. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet*. 1996;347(9008):1091–1095.
40. Rao AT, Degnan AJ, Levy LM. Genetics of Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013.
41. Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(10).
42. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision*. Washington (DC); 2000.
43. Bickeboller H, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet*. 1997;60(2):439–446.
44. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Tycko B, Mayeux R. Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology*. 1998;50(4):991–995.
45. Prasher VP, Sajith SG, Rees SD, et al. Significant effect of APOE epsilon 4 genotype on the risk of dementia in Alzheimer's disease and mortality in persons with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1134–1140.

46. Craft S, Teri L, Edland SD, et al. Accelerated decline in apolipoprotein E-epsilon4 homozygotes with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;51(1):149–153.
47. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106–118.
48. Folstein MF RL. THE mini-mental state examination. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(7):812–812.
49. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198.
50. Gagnon M, Letenneur L, Dartigues J-F, et al. Validity of the Mini-Mental State Examination as a Screening Instrument for Cognitive Impairment and Dementia in French Elderly Community Residents. *Neuroepidemiology*. 1990;9(3):143–150. doi:10.1159/000110764.
51. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):642–648.
52. Soto ME, Andrieu S, Cantet C, et al. Predictive value of rapid decline in mini mental state examination in clinical practice for prognosis in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(2):109–116. doi:10.1159/000144073.
53. Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping Scores Onto Stages: Mini-Mental State Examination and Clinical Dementia Rating. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(2):139–144. doi:10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8.
54. Dramé M, Novella J-L, Jolly D, et al. Rapid cognitive decline, one-year institutional admission and one-year mortality: analysis of the ability to predict and inter-tool agreement of four validated clinical frailty indexes in the SAFEs cohort. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(8):699–705.
55. Carcaillon L, Berrut G, Sellal F, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease patients with rapid cognitive decline in clinical practice: interest of the Deco questionnaire. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(5):361–366.
56. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hébert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):377–383.
57. Farber JF, Schmitt FA, Logue PE. Predicting intellectual level from the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(6):509–510.
58. Piccinin AM, Muniz-Terrera G, Clouston S, et al. Coordinated Analysis of Age, Sex, and Education Effects on Change in MMSE Scores. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2012.
59. Feher EP, Mahurin RK, Doody RS, Cooke N, Sims J, Pirozzolo FJ. Establishing the limits of the Mini-Mental State. Examination of "subtests." *Arch Neurol*. 1992;49(1):87–92.
60. Artaz M-A, Boddaert J, Hériche-Taillandier E, Dieudonné B, Verny M. [Medical comorbidity in Alzheimer's disease: baseline characteristics of the REAL.FR Cohort]. *Rev Med Interne*. 2006;27(2):91–97. doi:10.1016/j.revmed.2005.10.007.
61. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. [A battery of neuropsychological tests for severe dementia. An evaluation study]. *Presse Med*. 1992;21(27):1271–1274.
62. Papp E, Pákási M, Drótos G, Kálmán J. [Validation of the Hungarian version of Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) in patients with mild cognitive impairment.]. *Psychiatr Hung*. 2012;27(6):426–434.
63. Puel M, Hugonot-Diener L. [Presentation by the GRECO group of the French adaptation of a cognitive assessment scale used in Alzheimer type dementia]. *Presse Med*. 1996;25(22):1028–1032.

64. James BD, Boyle PA, Buchman AS, Barnes LL, Bennett DA. Life space and risk of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(11):961–969. doi:10.1097/JGP.0b013e318211c219.
65. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. [“The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer’s disease]. *Presse Med*. 2002;31(36):1696–1699.
66. Viatonou S, Dramé M, Jolly D, et al. Predictors of rapid cognitive decline among demented subjects aged 75 or more: (‘Sujet Agé Fragile--Evaluation et Suivi’ Cohort-SAFES). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(7):709–715. doi:10.1002/gps.2183.
67. Neuropsychologie 5ème edition | Livre | ISBN: 9782294088704 | Elsevier Masson.
68. Duyckaerts C, Pasquier F. *Démences*. Wolters Kluwer France; 2002.
69. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Fourth Edition. Washington D.C.; 1994.
70. American Psychiatric Association. *DSM-V*. Fifth Edition.
71. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–944.
72. Rosén C, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for pathological processes in Alzheimer’s disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2013.
73. Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, et al. Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):755–766. doi:10.3233/JAD-2012-121408.
74. Alépérovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, et al. [Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study]. *C R Biol*. 2002;325(6):665–672.
75. Larson EB, Shadlen M-F, Wang L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):501–509.
76. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–308.
77. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985–1992.
78. Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer’s disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol*. 2005;4(9):576–579. doi:10.1016/S1474-4422(05)70168-X.
79. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1777–1786. doi:10.1093/brain/awm112.
80. Derouesné C. L’atrophie du volume des régions hippocampiques en IRM est bien corrélée aux lésions de la maladie d’Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 2005;3(1). Available at: <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/pnv/e-docs/00/04/0B/B0/breve.phtml>. Accessed July 12, 2013.
81. Fouquet M, Villain N, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d’Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 2007;5(4):269–279.
82. Rapoport SI. Le fonctionnement synaptique évalué par l’imagerie fonctionnelle du cerveau dans la maladie d’Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 2005;3(2):97–106.

83. Haxby JV, Duara R, Grady CL, Cutler NR, Rapoport SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5(2):193–200. doi:10.1038/jcbfm.1985.25.
84. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology.* 1999;52(8):1687–1689.
85. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1124–1130. doi:10.1001/archneurol.2011.189.
86. Bérubé L. *Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement.* Les Editions de la Chenelière Inc. Montréal; 1991.
87. Sona A, Zhang P, Ames D, et al. Predictors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of ageing. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(2):197–204. doi:10.1017/S1041610211001335.
88. Carcaillon L, P&eacute;r&egrave;s K, P&eacute;r&eacute; J-J, Helmer C, Orgogozo J-M, Dartigues J-F. Fast Cognitive Decline at the Time of Dementia Diagnosis: A Major Prognostic Factor for Survival in the Community. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2007;23(6):439–445. doi:10.1159/000102017.
89. Soto ME, Andrieu S, Arbus C, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(10):703–713.
90. Cortes F, Nourhashemi F, Guérin O, et al. Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers Dement.* 2008;4(1):22–29. doi:10.1016/j.jalz.2007.10.018.
91. Buccione I, Perri R, Carlesimo GA, et al. Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology.* 2007;14(4):440–446. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01693.x.
92. Ballard C, O'Brien J, Morris CM, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(5):499–503.
93. Michel BF, Estadiou M-C, Gueriot C, et al. Traitement de la maladie d'Alzheimer au long cours : A propos d'une cohorte de 255 patients traités quatre ans par tacrine. *Revue neurologique.* 157(11):1365–1375.
94. Auld DS, Kar S, Quirion R. Beta-amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators: a missing link? *Trends Neurosci.* 1998;21(1):43–49.
95. Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013;19(2 Dementia):339–357.
96. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):542–550.
97. Fosbøl EL, Peterson ED, Holm E, et al. Comparative cardiovascular safety of dementia medications: a cross-national study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(12):2283–2289.
98. Bruchez M. De la perte d'autonomie à la dysautonomie : médicaments anticholinergiques en gériatrie. *Gérontologie.* 2010;Volume 270(40):2146–2149.
99. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique.* 2007;163(10):968–974. doi:10.1016/S0035-3787(07)92641-7.
100. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003154. doi:10.1002/14651858.CD003154.pub4.

101. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135–146.
102. HAS. Réévaluation des médicaments contre Alzheimer : intérêt thérapeutique faible démontré. 2012.
103. Jones R, Sheehan B, Phillips P, et al. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre RCT. *Trials*. 2009;10:57. doi:10.1186/1745-6215-10-57.
104. Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893–903. doi:10.1056/NEJMoa1106668.
105. Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, Sun Y, Moline M, Mackell J. Efficacy and safety of donepezil 23 mg versus donepezil 10 mg for moderate-to-severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis in patients already taking or not taking concomitant memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):164–173. doi:10.1159/000338236.
106. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012;78(17):1323–1329. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d35.
107. Ruthirakuhan M, Luedke AC, Tam A, Goel A, Kurji A, Garcia A. Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J Aging Res*. 2012;2012:384875. doi:10.1155/2012/384875.
108. Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. Visual dysfunction predicts cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Optom Vis Sci*. 1995;72(3):168–176.
109. Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013;173(4):293–299. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1868.
110. Lawrence V, Murray J, Ffytche D, Banerjee S. "Out of sight, out of mind": a qualitative study of visual impairment and dementia from three perspectives. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(3):511–518. doi:10.1017/S1041610209008424.
111. Doty RL, Perl DP, Steele JC, et al. Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics*. 1991;46 Suppl 1:47–51.
112. Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG, et al. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e118. doi:10.1038/tp.2012.43.
113. Babizhayev MA, Deyev AI, Yegorov YE. Olfactory dysfunction and cognitive impairment in age-related neurodegeneration: prevalence related to patient selection, diagnostic criteria and therapeutic treatment of aged clients receiving clinical neurology and community-based care. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):236–259.
114. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(4):203–212.
115. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol*. 2002;103(5):481–487. doi:10.1007/s00401-001-0493-5.
116. Zekry D, Duyckaerts C, Hauw J-J. Les démences mixtes Point de vue neuropathologique. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 2005;3(4):251–259.
117. Wetterling T, Kanitz R-D, Borgis K-J. Comparison of Different Diagnostic Criteria for Vascular Dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. 1996;27(1):30–36. doi:10.1161/01.STR.27.1.30.

118. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Júnior C, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*. 1997;49(3):690–694.
119. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):82–87.
120. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, et al. Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007;61(3):269–276. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.11.001.
121. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1994;47(11):1245–1251. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5.
122. Zekry D, Valle BHL, Michel J-P, et al. Prospective comparison of six co-morbidity indices as predictors of 5 years post hospital discharge survival in the elderly. *Rejuvenation Res*. 2010;13(6):675–682. doi:10.1089/rej.2010.1037.
123. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287–298.
124. Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, et al. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(9):1036–1044. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.11.013.
125. Fortin M, Hudon C, Dubois M-F, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:74. doi:10.1186/1477-7525-3-74.
126. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):603–608. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.017.
127. Beloosesky Y, Weiss A, Mansur N. Validity of the Medication-based Disease Burden Index compared with the Charlson Comorbidity Index and the Cumulative Illness Rating Scale for geriatrics: a cohort study. *Drugs Aging*. 2011;28(12):1007–1014. doi:10.2165/11597040-000000000-00000.
128. Greenfield S, Sullivan L, Dukes KA, Silliman R, D'Agostino R, Kaplan SH. Development and testing of a new measure of case mix for use in office practice. *Med Care*. 1995;33(4 Suppl):AS47–55.
129. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237–248.
130. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the charlson comorbidity index using canadian administrative databases : a perspective on risk adjustment in critical care research. *Journal of critical care*. 20(1):12–19.
131. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the charlson comorbidity index with administrative data bases. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49(12):1429–1433. doi:10.1016/S0895-4356(96)00271-5.
132. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. [Comorbidity in the elderly: utility and validity of assessment tools]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(4):219–228. doi:10.1016/j.regg.2009.10.009.
133. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002;55(11):1144–1147. doi:10.1016/S0895-4356(02)00485-7.
134. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S. Aspectos de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. *Revista Clínica Española*. 2007;207(10):495–500. doi:10.1157/13111547.

135. Neuzillet Y., Soulie J., Davin J L. Morbidité compétitive en cancérologie urologique. *Prog Urol.* 2007;17(6):1027–31.
136. Neuzillet Y. L'évaluation des morbidités compétitives et des scores d'évaluation de la morbidité compétitive. 2009;19(3):S80–S86.
137. Nicolucci A, Cubasso D, Labbrozzi D, et al. Effect of coexistent diseases on survival of patients undergoing dialysis. *ASAIO J.* 1992;38(3):M291–295.
138. Iezzoni LI. *Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes.* Health Administration Press; 1994.
139. De Decker L, Berrut G. C20 Maladie d'Alzheimer et comorbidités. *Revue Neurologique.* 2009;165(10, Supplement 1):30. doi:10.1016/S0035-3787(09)72573-1.
140. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7-8):387–404.
141. Chassagne P, Idrissi-Kassimy F, Rigal O. [Comorbidity and dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2008;6(1):43–48. doi:10.1684/pnv.2008.0111.
142. Hommet C., Mondon K., Petit A. Diabète et cognition chez le sujet âgé. 2009;2(2):99–108.
143. Antoine V, Rigaud A-S. Maladie d'Alzheimer : prendre en compte les facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires. *La Revue de Médecine Interne.* 2006;27(1):21–31. doi:10.1016/j.revmed.2005.04.037.
144. Laprise R, Thivierge RL. Using speed dating sessions to foster collaboration in continuing interdisciplinary education. *J Contin Educ Health Prof.* 2012;32(1):24–30. doi:10.1002/chp.21119.
145. Köhler S, Allardyce J, Verhey FRJ, et al. Cognitive Decline and Dementia Risk in Older Adults With Psychotic Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(2):119–128. doi:10.1016/j.jagp.2012.10.010.
146. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(1):10–28. doi:10.1177/1533317510390351.
147. Espiritu DAV, Rashid H, Mast BT, Fitzgerald J, Steinberg J, Lichtenberg PA. Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2001;16(11):1098–1103. doi:10.1002/gps.476.
148. Gambassi G, Landi F, Lapane K, Sgadari A, Mor V, Bernabei R. Predictors of mortality in patients with Alzheimer's disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):59–65.
149. Jyvakorpi SK, Puranen T, Pitkala KH, Suominen MH. Nutritional treatment of aged individuals with Alzheimer disease living at home with their spouses: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:66. doi:10.1186/1745-6215-13-66.
150. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, et al. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):647–654. doi:10.3233/JAD-2011-110713.
151. Belleville S., Villeneuve S. Fardeau vasculaire, cognition et vieillissement. 2010;2(2):103–13.
152. Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(4):719–726. doi:10.3233/JAD-2011-101968.
153. Biessels GJ. Caffeine, diabetes, cognition, and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 1:S143–150. doi:10.3233/JAD-2010-091228.

154. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460–2469. doi:10.1007/s00125-005-0023-4.
155. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2.
156. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 1):403–414.
157. Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM, Ortiz TA, Acharya A, Jagust WJ. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(2):169–177.
158. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):184–190. doi:10.1016/S1474-4422(08)70021-8.
159. Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(2):195–202. doi:10.1002/dmrr.1163.
160. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline Cognitive Function, Recurrent Stroke, and Risk of Dementia in Patients With Stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1790–1795. doi:10.1161/STROKEAHA.111.680728.
161. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, et al. Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology*. 2013;80(14):1300–1306. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab370.
162. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2009;73(12):920–927. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b72629.
163. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143–151. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x.
164. Esiri MM, Biddolph SC, Morris CS. Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(1):29–33. doi:10.1136/jnnp.65.1.29.
165. Levine AJ, Miller JA, Shapshak P, et al. Systems analysis of human brain gene expression: mechanisms for HIV-associated neurocognitive impairment and common pathways with Alzheimer's disease. *BMC Medical Genomics*. 2013;6(1):4. doi:10.1186/1755-8794-6-4.
166. Emery VOB. Alzheimer disease: are we intervening too late? Pro. *J Neural Transm*. 2011;118(9):1361–1378. doi:10.1007/s00702-011-0663-0.
167. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
168. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):744–752. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00739.x.
169. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):335–348.
170. McShane R, Keene J, Gedling K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ*. 1997;314(7076):266–266. doi:10.1136/bmj.314.7076.266.
171. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian journal of psychiatry*. 52(10):630–646.

172. Musicco M, Palmer K, Russo A, et al. Association between Prescription of Conventional or Atypical Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011;31(3):218–224. doi:10.1159/000326213.
173. Chavanne D, Constans T, Petit A, Mondon K, Hommet C. Hypothyroidism and cognition in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(4):477–489. doi:10.1684/pnv.2011.0300.
174. Resta F, Triggiani V, Barile G, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive dysfunction in the elderly. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(3):260–267.
175. Etgen T, Brönnner M, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. [Somatic factors in cognitive impairment]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009;77(2):72–82. doi:10.1055/s-0028-1109116.
176. Vischer UM, Frangos E, Graf C, et al. The prognostic significance of malnutrition as assessed by the Mini Nutritional Assessment (MNA) in older hospitalized patients with a heavy disease burden. *Clinical Nutrition*. 2012;31(1):113–117. doi:10.1016/j.clnu.2011.09.010.
177. Cowppli-Bony P, Dartigues J-F, Orgogozo JM. Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques. 2006;4(1):47–60.
178. Ankri J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie et société*. 2009;n° 128-129(1):129–141. doi:10.3917/ges.128.0129.
179. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922–935.
180. Burke WJ, Houston MJ, Boust SJ, Roccaforte WH. Use of the Geriatric Depression Scale in dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(9):856–860.
181. Andrieu S, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, et al. [Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study]. *Rev Med Interne*. 2003;24 Suppl 3:351s–359s.
182. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(9):782–788.
183. Katz S, Akpom CA. 12. Index of ADL. *Med Care*. 1976;14(5 Suppl):116–118.
184. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(11):1129–1134.
185. Artaz M-A, Boddaert J, Hériche-Taillandier E, Dieudonné B, Verny M. Comorbidités et maladie d'Alzheimer : données à l'inclusion de la cohorte gériatrique REAL.FR. *La Revue de Médecine Interne*. 2006;27(2):91–97. doi:10.1016/j.revmed.2005.10.007.
186. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and Impact of Medical Comorbidity in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(3):M173–M177. doi:10.1093/gerona/57.3.M173.
187. O'Hara R, Thompson JM, Kraemer HC, et al. Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(4):233–238.
188. Lopez OL, Schwam E, Cummings J, et al. Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis. *Alzheimers Dement*. 2010;6(6):431–439. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.003.
189. Roselli F, Tartaglione B, Federico F, Lepore V, Defazio G, Livrea P. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(4):327–330. doi:10.1016/j.clineuro.2008.10.006.

190. Mangone CA. [Clinical heterogeneity of Alzheimer's disease. Different clinical profiles can predict the progression rate]. *Rev Neurol*. 2004;38(7):675–681.
191. Pavlik VN, Doody RS, Massman PJ, Chan W. Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):367–377. doi:10.1159/000095640.

---

ANNEXE 1 : MMSE

---

## Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

---

### Orientation

/ 10

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.  
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :  
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

---

### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

### Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?\*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :  
28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Comorbidités	Pondération
Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Maladie vasculaire périphérique Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplegie) Maladie pulmonaire chronique Connectivite Ulcères <u>gastro-duodénaux</u> Diabète (sauf complications) Maladie hépatique légère	1
Hémiplegie Maladie rénale modérée ou sévère Diabète avec atteinte d'organe cible Tumeur Leucémie Lymphome	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur métastasée SIDA	6

<b>Systèmes</b>	<b>Pas de problème = 0 point</b>	<b>Inconfort ou incapacité légère = 1 point</b>	<b>Incapacité modérée = 2 points</b>	<b>Incapacité significative chronique = 3 points</b>	<b>Incapacité grave ou extrêmement grave = 4 points</b>
Cardiaque					
Vasculaire					
Hématopoiétique					
Respiratoire					
Ophthalmologique et O.R.L.					
Gastro-intestinal supérieur					
Gastro-intestinal inférieur					
Hépatique					
Rénal					
Génito-urinaire					
Ostéomusculaire et cutané					
Neurologique					
Endocrinien et métabolique					
Psychiatrique					

Morbidités compétitives	Pas d'évidence de la maladie = 0 point	Maladie asymptomatique ou symptomatique mais bien contrôlée = 1 point	Maladie significativement symptomatique mais bien contrôlée = 2 points	Maladie non contrôlée = 3 points
Cardiopathie organique				
Cardiopathie ischémique				
Troubles du rythme cardiaque				
Insuffisance cardiaque congestive				
Hypertension artérielle				
Accident vasculaire cérébral				
Pathologie vasculaire périphérique				
Diabète				
Troubles respiratoires				
Pathologie maligne				
Pathologie hépatique				
Ostéomusculaire et cutanée				
Pathologie rénale				
Arthrite				
Pathologie gastro-intestinale				

## ANNEXE 5 : INDICE DE KAPLAN-FEINSTEIN

<b>Pathologies</b>	<b>Notes</b>			
Hypertension artérielle	0	1	2	3
Cardiaque	0	1	2	3
Cérébrale ou psychique	0	1	2	3
Respiratoire	0	1	2	3
Rénale	0	1	2	3
Hépatique	0	1	2	3
Gastro-intestinale	0	1	2	3
Vasculaire périphérique	0	1	2	3
Pathologie maligne	0	1	2	3
Appareil locomoteur	0	1	2	3
Alcoolisme	0	1	2	3
Divers	0	1	2	3

---

ANNEXE 6: GERIATRIC INDEX OF COMORBIDITY

Pathologies	Score				
	0	1	2	3	4
Cardiopathie organique	0	1	2	3	4
Cardiopathie ischémique	0	1	2	3	4
Hypertension	0	1	2	3	4
AVC	0	1	2	3	4
Pathologie vasculaire périphérique	0	1	2	3	4
Diabète sucré	0	1	2	3	4
Anémie	0	1	2	3	4
Pathologie gastro intestinale	0	1	2	3	4
Pathologie hépato-biliaires	0	1	2	3	4
Pathologie rénale	0	1	2	3	4
Pathologie respiratoire	0	1	2	3	4
Parkinsonisme	0	1	2	3	4
Pathologie neurologiques non vasculaires	0	1	2	3	4
Troubles musculo-squelettiques	0	1	2	3	4
Tumeur maligne	0	1	2	3	4

Correspondance des scores :

- 0 = absence de maladie
- 1 = maladie asymptomatique
- 2 = maladie symptomatique nécessitant une médication, mais sous contrôle satisfaisant.
- 3 = maladie symptomatique non contrôlée par un traitement.
- 4 = vie en danger et/ou forme la plus grave de la maladi

4 classes de patients possibles :

**Classe 1** : une ou plusieurs conditions a/ont un score de sévérité inférieur ou égal à 1.

**Classe 2** : une ou plusieurs conditions a/ont un score de sévérité égal à 2

**Classe 3** : lorsqu' une seule condition a un score de sévérité égal à 3, toutes les autres doivent avoir un score de sévérité inférieur ou égal à 2, sinon classe 4.

**Classe 4** : Lorsque deux conditions ou plus ont un score de sévérité égal à 3, ou lorsque une condition a un score de sévérité de 4.

---

ANNEXE 7: ADL

<b><u>HYGIENE CORPORELLE</u></b>	
. autonomie	1
. aide	½
. dépendant(e)	0
<b><u>HABILLAGE</u></b>	
. autonomie pour le choix des vêtements et l'habillement	1
. autonomie pour le choix des vêtements, l'habillement mais a besoin d'aide pour se chausser	½
. dépendant(e)	0
<b><u>ALLER AUX TOILETTES</u></b>	
. autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
. doit être accompagné(e) ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	½
. ne peut aller aux toilettes seul(e)	0
<b><u>LOCOMOTION</u></b>	
. autonomie	1
. a besoin d'aide	½
. grabataire	0
<b><u>CONTINENCE</u></b>	
. continent(e)	1
. incontinence occasionnelle	½
. incontinent(e)	0
<b><u>REPAS</u></b>	
. mange seul(e)	1
. aide pour couper la viande ou peler les fruits	½
. dépendant(e)	0
<b>TOTAL</b>	

CAPACITE A UTILISER LE TELEPHONE... 0=autonome, 1=dépendant

---

1. Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc...
2. Je compose un petit nombre de numéros bien connus.
3. Je répons au téléphone, mais n'appelle pas.
4. Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

MOYEN DE TRANSPORT... 0=autonome, 1=dépendant

---

1. Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en communs ou avec ma propre voiture)
2. Je peux me déplacer seul(e) en taxi, mais pas en autobus.
3. Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
4. Je ne me déplace pas du tout.

PRISE DE MEDICAMENTS... 0=autonome, 1=dépendant

---

1. Je m'occupe moi-même de la prise (dose et horaires)
2. Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et doses à l'avance.
3. Je suis incapable de les prendre moi-même.

GERER SON ARGENT... 0=autonome, 1=dépendant

---

1. Je suis totalement autonome (budget, chèques, factures)
2. Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme.
3. Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

## Dépistage

**A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?**

0 = sévère baisse de l'alimentation

1 = légère baisse de l'alimentation

2 = pas de baisse de l'alimentation

**B Perte récente de poids (<3 mois)**

0 = perte de poids > 3 kg

1 = ne sait pas

2 = perte de poids entre 1 et 3 kg

3 = pas de perte de poids

**C Motricité**

0 = du lit au fauteuil

1 = autonome à l'intérieur

2 = sort du domicile

**D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?**

0 = oui 2 = non

**E Problèmes neuropsychologiques**

0 = démence ou dépression sévère

1 = démence modérée

2 = pas de problème psychologique

**F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)**

0 = IMC < 19

1 = 19 ≤ IMC < 21

2 = 21 ≤ IMC < 23

3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage

(sous-total max. 14 points)

12-14 points:

état nutritionnel normal

8-11 points:

risque de malnutrition

0-7 points:

malnutrition avérée

**IMPACT DU FARDEAU DE COMORBIDITES DANS L'EVOLUTION COGNITIVE  
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DE LA DEMENCE MIXTE :  
UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE  
AU CENTRE AMBULATOIRE NANTAIS DE GERONTOLOGIE**

La démence est une pathologie fréquente chez les sujets de 65 ans et plus, avec, dans deux tiers des cas, une étiologie de maladie d'Alzheimer. Certains patients ont une évolution rapide de leur pathologie démentielle. En effet, le déclin cognitif rapide, facteur de gravité de la maladie, est observé chez un tiers des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer dans les populations étudiées. Le déclin cognitif rapide est un problème individuel mais également un problème populationnel.

Par ailleurs, le nombre de comorbidités augmente également avec l'âge. Au-delà du lien épidémiologique entre la démence et les comorbidités, nous avons fait l'hypothèse de l'existence d'une association entre la survenue d'un déclin cognitif rapide et un niveau élevé de fardeau de comorbidités chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

Cette étude observationnelle rétrospective s'est déroulée au centre de gérontologie nantais, de janvier 2010 à mai 2013. Parmi les 170 patients inclus dans notre étude, 65 ont présenté un déclin cognitif rapide, défini par la perte de 3 points au MMSE sur un an, soit 38,23% de notre population étudiée. L'association entre un fardeau élevé de comorbidités, évalué via l'indice de Charlson, et un déclin cognitif rapide a pu être mise en évidence dans notre population avec un OR de 1,30 ; IC à 95% [1,02 ; 1,65],  $p = 0,035$  dans l'analyse multivariée. De plus, les patients plus à risque d'évoluer vers un déclin cognitif rapide présentaient un stade modéré de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte, avec un OR à 2,15 ; [1,05 ; 4,40],  $p = 0,035$ , ou vivaient à leur domicile, avec un OR à 4,00 ; IC à 95% [1,05 ; 15,31],  $p = 0,042$ , indépendamment de la présence ou non d'un aidant.

Cette étude permet une avancée dans la recherche des facteurs de risque de survenue d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. La confirmation de ces résultats en utilisant d'autres échelles de comorbidités sur une population plus grande serait intéressante.

**MOTS CLES** : MALADIE D'ALZHEIMER – COMORBIDITES – DECLIN COGNITIF RAPIDE