

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2003



THESE n° 144/1

MICROALBUMINURIE, FACTEURS DE RISQUE  
CARDIOVASCULAIRE ET MALADIE D'ALZHEIMER

THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification : MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2003

par  
**Arnaud LAFARGE**  
né le 17/09/1974 à Sarcelles (95)

MEMBRES DU JURY

M. le Professeur DANTOINE Thierry  
M. le Professeur ALDIGIER Jean Claude  
M. le Professeur COURATIER Philippe  
M. le Professeur MERLE Louis  
M. le Docteur CHARMES Jean Pierre

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Directeur

## UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur V ALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE -CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES -PRATICIENS HOSPITALIERS: \* C.S = Chef de Service

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| ACHARD Jean-Michel                   | PHYSIOLOGIE  |
| ADENIS Jean-Paul * (C.S)             | OPHTALMOLOGIE                                      |
| ALAIN Jean-Luc                       | CHIRURGIE INFANTILE                                |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S)           | NEPHROLOGIE  |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROU Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE                                   |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S)               | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE          |
|                                      | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                            |
| AUBARD Yves (C.S)                    | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE                             |
| BARTHE Dominique                     | CYTOGENETIQUE DERMATOLOGIE                         |
| BEDANE Christophe (C.S)              | THERAPEUTIQUE                                      |
| BERTIN Philippe                      | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE                             |
| BESSEDE Jean-Pierre                  | PNEUMOLOGIE  |
| BONNAUD François (C.S)               | DERMATOLOGIE                                       |
| BONNET BLANC Jean-Marie              | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION                         |
| BORDESSOULE Dominique (C.S)          | BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE                     |
| BOUTROS- TONI Fernand                | MEDICALE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CHARISSOUX Jean-Louis                | RADIOTHERAPIE                                      |
| CLAVERE Pierre (C.S)                 | PSYCHIATRIE ADULTES                                |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S)            | IMMUNOLOGIE  |
| COGNE Michel (C.S)                   | UROLOGIE   |
| COLOMBEAU Pierre                     | CHIRURGIE THORACIQUE ET                            |
| CORNU Elisabeth                      | CARDIOVASCULAIRE                                   |
|                                      | NEUROLOGIE   |
| COURATIER Philippe                   | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE                    |
| CUBERTAFOND Pierre                   | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU                           |
| DANTOINE Thierry                     | VIEILLISSEMENT PARASITOLOGIE                       |
| DARDE Marie-Laure (C.S)              | PEDIATRIE  |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)      | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE                    |
| DENIS François (C.S)                 | ANATOMIE   |
| DESCOTTES Bernard (C.S)              | REEDUCATION FONCTIONNELLE                          |
| DUDOGNON Pierre (C.S)                | UROLOGIE   |
| DUMAS Jean-Philippe                  | NEUROLOGIE   |
| DUMAS Michel (SUR)                   | MEDECINE DU TRAVAIL                                |
| DUMONT Daniel (C.S)                  | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                    |
| DUPUY Jean-Paul (SUR)                | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION                     |
| FEISS Pierre (C.S)                   | CHIRURGICALE                                       |
|                                      |  |
| FEUILLARD Jean (C.S)                 | HEMATOLOGIE  |
| GAINANT Alain (C.S)                  | CHIRURGIE DIGESTIVE                                |
| GAROUX Roger (C.S)                   | PEDOPSYCHIATRIE                                    |
| GASTINNE Hervé (C.S)                 | REANIMATION MEDICALE                               |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile       | IMMUNOLOGIE  |
| LABROUSSE François (C.S)             | ANATOMIE PATHOLOGIQUE                              |

LASKAR Marc (C.S)

LEGER Jean-Marie (SUR)  
LEROUX-ROBERT Claude (SUR)  
LIENHARDT -ROUSSIE Anne  
MABIT Christian

MARQUET Pierre  
MAUBON Antoine (C.S)  
MELLONI Boris  
MENIER Robert  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique (C.S)  
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PARAF François  
PILLEGAND Bernard (C.S)  
PIVA Claude (C.S)  
PREUX Pierre-Marie  
RIGAUD Michel (C.S)  
SALLE Jean- Yves  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
STURTZ Franck  
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel (C.S)  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERGNENEGRE Alain (C.S)

VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
VASCULAIRE  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
PEDIATRIE  
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET  
TRAUMATOLOGIQUE  
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE  
RADIOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION  
CHIRURGICALE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES  
METABOLIQUES \*  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-  
PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie  
hospitalière

Bactériologie -virologie -hygiène

ANTONINI Marie-Thérèse  
Physiologiques  
BOUTEILLE Bernard  
CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine  
ESCLAIRE Françoise

JULIA Annie  
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle

PETIT Barbara  
PLOY Marie-Cécile

RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale  
YARDIN Catherine

Explorations Fonctionnelles

Parasitologie -mycologie  
Biochimie et génétique moléculaire,  
chimie des Explorations fonctionnelles  
Anatomie  
Laboratoire d'histologie  
cytologie, cytogénétique et de biologie  
cellulaire et de la reproduction  
Laboratoire d'hématologie  
Biochimie et génétique moléculaire,  
chimie des Explorations fonctionnelles  
Bactériologie-virologie-hygiène  
hospitalière  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Bactériologie -virologie -hygiène  
hospitalière  
Laboratoire d'histologie-  
cytologie, cytogénétique et de Biologie  
cellulaire et de la reproduction  
Rhumatologie  
Laboratoire d'histologie-  
cytologie, cytogénétique et de Biologie  
cellulaire et de la reproduction

## REMERCIEMENTS

*Je dédie cette thèse*

*A ma mère, à mon père, à mon frère,*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection, en les remerciant de leur soutien durant ces années d'études.*

*A Isabelle,*

*Pour son aide, ses encouragements et son affection.*

*A ma famille.*

*A mes amis.*

*Au Président et au directeur de cette thèse,*

*Monsieur le Professeur Dantoine Thierry,*

*et*

*Monsieur le Docteur Charmes Jean Pierre.*

*Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait  
en acceptant de juger cette thèse ainsi que de l'aide  
apportée dans le choix et l'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma  
reconnaissance.*

*A mes juges,*

*Monsieur le Professeur Aldigier Jean Claude,*

*Monsieur le Professeur Couratier Philippe,*

*Monsieur le Professeur Merle Louis.*

*Je vous remercie de votre disponibilité et de  
l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger  
cette thèse.*

*A Monsieur le docteur*

*Debord Jean*

*en le remerciant*

*pour son aide dans l'utilisation*

*des outils statistiques.*

# PLAN

## INTRODUCTION

### I LA MALADIE D'ALZHEIMER

#### I-1)Rappel historique

#### I-2)Données anatomo pathologiques

##### I-2-A. Plaques séniles

##### I-2-B. Dégénérescences neurofibrillaires

##### I-2-C. Physiopathogénie

#### I-3)Définition et critères diagnostiques

##### I-3-A . Définition : DSM IV et NINCDS ADRDA

##### I-3-B. Données cliniques, biologiques et imagerie

##### I-3-B-a)Troubles cognitifs

- Mémoire

- Aphasie

- Apraxie

- Agnosie

- Troubles visuo-spatiaux

- Troubles des fonctions exécutives

##### I-3-B-b)Troubles psycho-comportementaux

- Troubles psychotiques

- Troubles émotionnels

- Agressivité

- Anxiété

- Agitation

- Troubles des conduites élémentaires

- Dépression

I-3-B-c)Biologie

I-3-B-d)Imagerie

I-4)Outils intégrant ses données cliniques biologiques et radiologiques

I-4-A. Outils du diagnostique

I-4-A-a)Evaluation de la plainte mnésique

I-4-A-b)Répercussions dans la vie quotidienne

I-4-B. Stratégie diagnostique

I-4-B-a)Evaluation de la mémoire :échelles globales d'évaluation : MMS et autres

I-4-B-b)Evaluation du langage

I-4-B-c)Evaluation des troubles praxiques, gnosiques et des fonctions exécutives

I-4-B-d)Evaluation des troubles psycho-comportementaux

I-4-C. Diagnostique différentiel

I-4-C-a)Opposition entre troubles bénins de la mémoire liés à l'âge et troubles pathologiques

I-4-C-b)Démences infectieuses

I-4-C-c)Démences neurochirurgicales

I-4-C-d)Autres démences dégénératives

-Démence à corps de Lewy

-Démence fronto-temporale

-Démence cortico-basale

-Sclérose hippocampique pure

I-4-C-e)Démence vasculaires

I-4-C-f)Leucodystrophies

I-5)Facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer

I-5-A . Epidemiologie

I-5-B . Intrication de facteurs (génétiques et vasculaires)

I-5-B-a)L'âge

I-5-B-b)Le sexe

I-5-B-c)Les antécédents familiaux : Facteurs génétiques

I-5-B-d)Le niveau d'éducation

I-5-B-e)Autres facteurs de risque

I-5-B-f)Les pathologies cardiovasculaires

## I-5-B-f) Les pathologies cardiovasculaires

### Tableaux du chapitre I

## II MICROALBUMINURIE

### II-1) Définition

### II-2) Physiopathologie

#### II-2-A- Rappel général sur la physiopathologie de la barrière de la filtration

#### II-2-B. Pathologies et protéinurie

##### II-2-B-a) protéinuries de surcharge

##### II-2-B-b) protéinuries tubulaires

##### II-2-B-c) protéinuries d'hyperperméabilité

##### II-2-B-d) protéinuries hémodynamiques

#### II-2-C. Facteurs influençant l'excrétion urinaire d'albumine

### II-3) Méthodes de mesure

### II-4) Microalbuminurie : marqueur du risque cardio-vasculaire

#### II-4-A. Le diabète

#### II-4-B. L'hypertension artérielle

#### II-4-C. L'hypertrophie ventriculaire gauche

#### II-4-D. La rétinopathie hypertensive

#### II-4-E. Dyslipidémie

#### II-4-F. Accident vasculaire cérébral

#### II-4-G. Infarctus du myocarde

### II-5) Microalbuminurie et vieillissement

#### II-5-A.. Modifications structurales et fonctionnelles

##### II-5-A-a) Vieillissement du glomérule rénal

##### II-5-A-b) Vieillissement des fonctions tubulaires

II-5-A-c)Atteintes interstitielles

II-5-B.Filtration glomérulaire

II-5-C.Homéostasie hydroélectrique

II-5-C-a)Concentration

II-5-C-b)Dilution

II-5-C-c)Métabolisme du sel

II-5-D..Microalbuminurie et mortalité chez la personne âgée

### III MATERIEL ET METHODES

III-1)But

III-2)Patients

III-3)Dosages

III-4)Critères Diagnostique des démences

III-5)Statistiques

### IV RESULTATS

### V DISCUSSION

### VI CONCLUSION

### BIBLIOGRAPHIE

## INTRODUCTION :

En 1996, l'espérance de vie en France était de 74 ans pour les hommes et 82 ans pour les femmes. Les données 2001 fournies par l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques) donnent 75.5 ans pour les hommes et 83 ans pour les femmes ce qui représente le record d'Europe.

Cet accroissement de l'espérance de vie est très rapide (2.5 ans tous les 10 ans et 4 mois tous les ans). Il touche à peu près tous les pays développés et serait en rapport avec les progrès réalisés aux deux extrêmes de la vie et plus particulièrement après 65 ans (antérieurement c'était surtout la baisse de la mortalité infantile qui majorait l'espérance de vie).

Parallèlement, on a noté une augmentation des maladies liées à l'âge avec au premier rang en France les démences dont la Maladie d'Alzheimer (MA) devenue un véritable problème de santé publique. Dans l'état actuel des choses, le nombre de personnes atteintes en France en 2010 serait de 800 000 pour les démences et de 550 000 pour la seule MA.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque de cette pathologie permettrait de mieux apprécier l'importance du phénomène et surtout de mettre en place les moyens de la dépister et peut être de la prévenir, du moins d'en ralentir l'évolution et d'en augmenter l'âge de survenue. Reculer le début de la maladie de cinq ans pourrait permettre d'en réduire la fréquence de 50%.

Même si l'âge est le facteur de risque prépondérant de la MA[79], la pathologie résulte d'une intrication de facteurs notamment génétiques mais aussi cardiovasculaires. La MA longtemps étiquetée pathologie dégénérative (ce qui suggérait une anomalie génétique prépondérante), pourrait ainsi dans un certain nombre de cas, être le résultat d'un ensemble de pathologies survenant plus particulièrement chez des sujets âgés avec au premier plan les maladies cardiovasculaires.

Il existe de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et la prévention joue un grand rôle dans le contrôle de ces pathologies (réduction de l'hypertension artérielle, contrôle d'une dyslipidémie et même utilisation de statines en prévention primaire). Parmi ces facteurs, un plus récemment identifié, est notamment très intéressant dans le suivi d'une hypertension artérielle, il s'agit de la microalbuminurie.

Si les pathologies cardiovasculaires jouent un rôle dans la MA, quel attention peut-on donner à ce facteur de risque dans cette pathologie ?

# I LA MALADIE D'ALZHEIMER :

## 1) RAPPEL HISTORIQUE

Alois Alzheimer décrit pour la première fois le 4 novembre 1906 le cas d'une femme présentant une démence jusqu'alors inconnue. [90;91]

Ses symptômes avaient débutés par un fort sentiment de jalousie envers son mari, puis ses fonctions intellectuelles proprement dites s'étaient mises à décliner. A sa mort, Alzheimer demanda qu'on lui envoyât le cerveau à Munich et c'est alors qu'il découvrit « au centre d'une cellule apparemment normale (...) une ou plusieurs fibrilles caractérisées par leur épaisseur et leur imprégnabilité particulière », une anomalie histologique majeure de la maladie d'Alzheimer, connue aujourd'hui sous le terme de dégénérescence neurofibrillaire. D'autres lésions furent mises en évidence déjà connues chez le sujet âgé sous le nom de plaques séniles.

Un dénommé Fischer de l'école concurrente de Prague avait déjà décrit des plaques comparables chez des patients âgés souffrant de démence sénile que l'on désignait sous le terme de presbyophrénie. En 1911, il apparut que les patients presbyophrènes avaient également des dégénérescences neurofibrillaires identiques à celles décrites par Alzheimer. La « démence présénile » rapportée par ce dernier était donc la même maladie que celle décrite par Fischer et nommée « démence sénile » ou presbyophrénie.

Cependant Kraepelin (patron d'Alzheimer), pour de probables querelles d'écoles, scinda cette démence en deux entités : une touchant les sujets de moins de 65 ans nommée Alzheimer et une survenant après 65 ans qui resta très longtemps dénommée « démence sénile », d'où le doute qui persiste encore aujourd'hui concernant la distinction entre maladie d'Alzheimer et démence sénile.

## 2)DONNEES ANATOMO PATHOLOGIQUES

C'est l'analyse anatomopathologique qui pose seule le diagnostic de certitude. Les anomalies sont de deux types :

- les *plaques séniles*
- les *dégénérescences neurofibrillaires*

### A.Les plaques séniles (figure 1) :

Elles sont situées dans le secteur extracellulaire. Elles sont constituées d'une couronne de prolongements nerveux et d'un dépôt central de substance amyloïde elle-même composée d'un peptide nommé A $\beta$  issu du clivage d'une protéine précurseur de l'amyloïde, dite APP.

Il existe plusieurs voies de dégradation de l'APP (figure 2). Les voies accessoires ( $\beta$  et  $\gamma$  secétase) conduisent à la formation du peptide A $\beta$  sous une forme courte de 40 acides aminés (peptide A $\beta_{1-40}$ ) ou plus longue à 42 acides aminés (A $\beta_{1-42}$ ). La voie principale (voie de l' $\alpha$  secrétase) conduit à un clivage du peptide A $\beta$  et à son élimination. Physiologiquement le peptide A $\beta$  est produit en très faible quantité, dans la MA sa production est au contraire excessive et est à l'origine de dépôts (figure 3), ce phénomène étant aggravé par l'insolubilité de cette protéine. Ces dépôts sont mis en évidence par des anticorps anti-A $\beta$  dans le cœur des plaques séniles mais aussi dans des zones moins bien limitées (dépôts diffus) et parfois même sur les parois des artéioles cérébrales (angiopathie amyloïde).

### B. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (figure 4) :

Leur abondance dans le cerveau semble étroitement corrélée à l'importance des troubles cognitifs. Elles semblent donc jouer un rôle fondamental dans la mort neuronale.

Elles sont constituées de filaments associés par paire en hélice dans les neurones. La protéine qui les compose est nommée « tau » et a la particularité d'être anormalement phosphorylée. Dans un premier temps elles se concentrent dans le cortex entorhinal puis dans tout l'hippocampe et colonisent enfin selon une chronologie bien établie et hiérarchisée les régions associatives du cerveau :noyau basal de Meynert, locus coeruleus, noyaux du raphé mésencéphalo-protubérantiel.

Il existe d'autres lésions consistant en une accumulation de protéine *tau* formant les « *couronnes des plaques séniles* » et les « *filaments du neuropile* » (reliques de prolongements dendritiques).

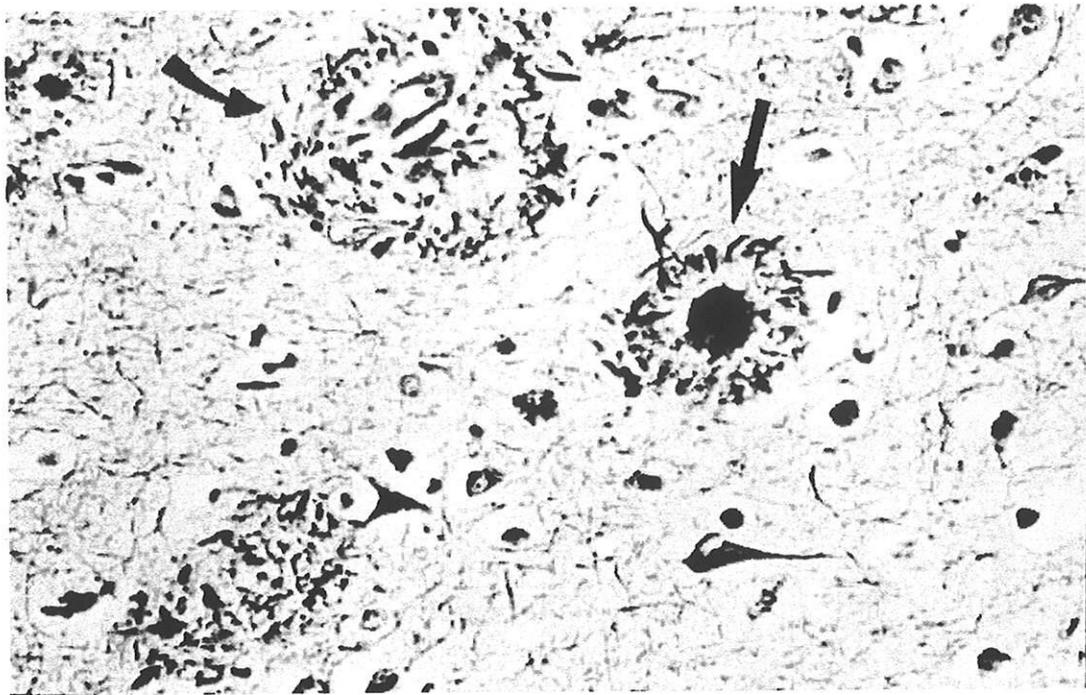
Enfin, on observe également des anomalies moins spécifiques que sont la *perte neuronale* et la *perte synaptique* et qui surviennent plus tardivement conséquences probables des premières lésions.

Ainsi, partant de ces anomalies histologiques, deux hypothèses s'affrontent pour expliquer la relation entre les deux processus de la maladie décrits par Alzheimer :

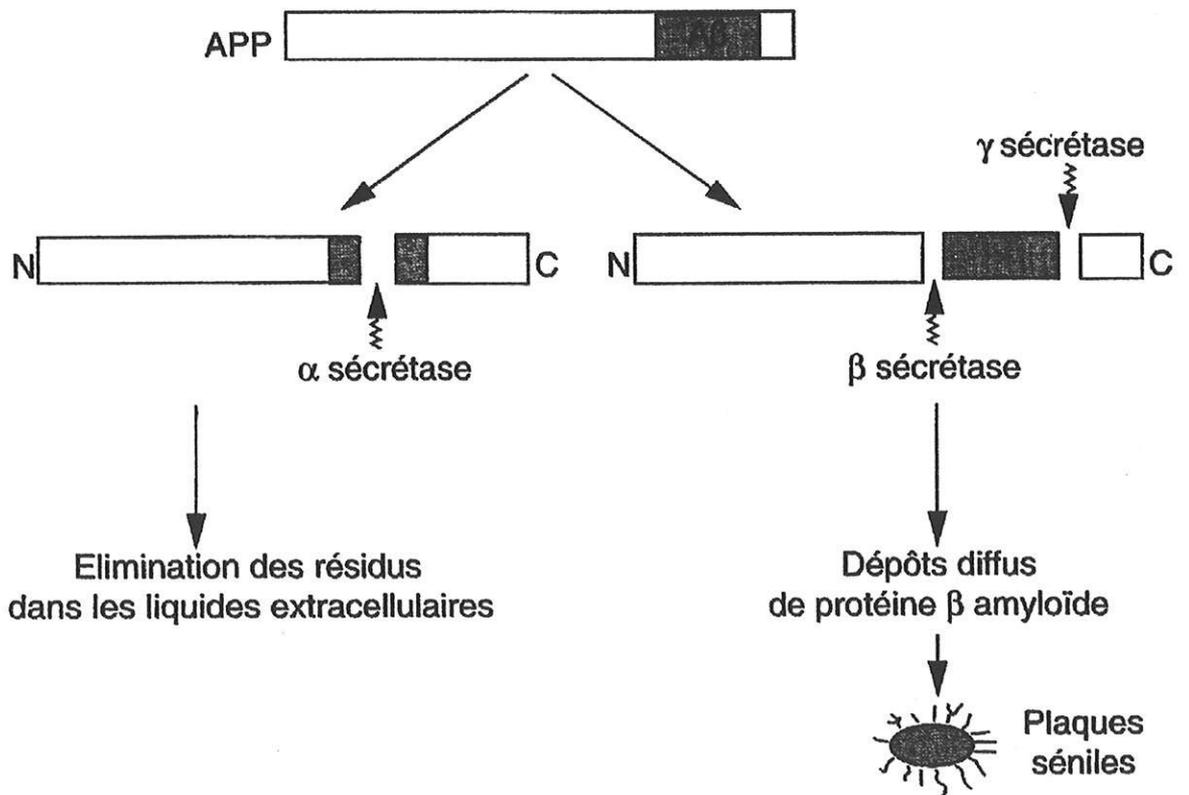
-L'hypothèse amyloïde selon laquelle les dépôts amyloïdes sont à l'origine de la maladie et qui défend une corrélation entre la surproduction de peptide A $\beta$  et le processus dégénératif.

-L'hypothèse de la protéine tau, s'appuyant sur le fait que l'agrégation de protéines tau pathologiques forme le constituant principal des dégénérescences neurofibrillaires s'accumulant dans les neurones affectés et que leur apparition dans le cortex associatif est toujours liée à une démence.

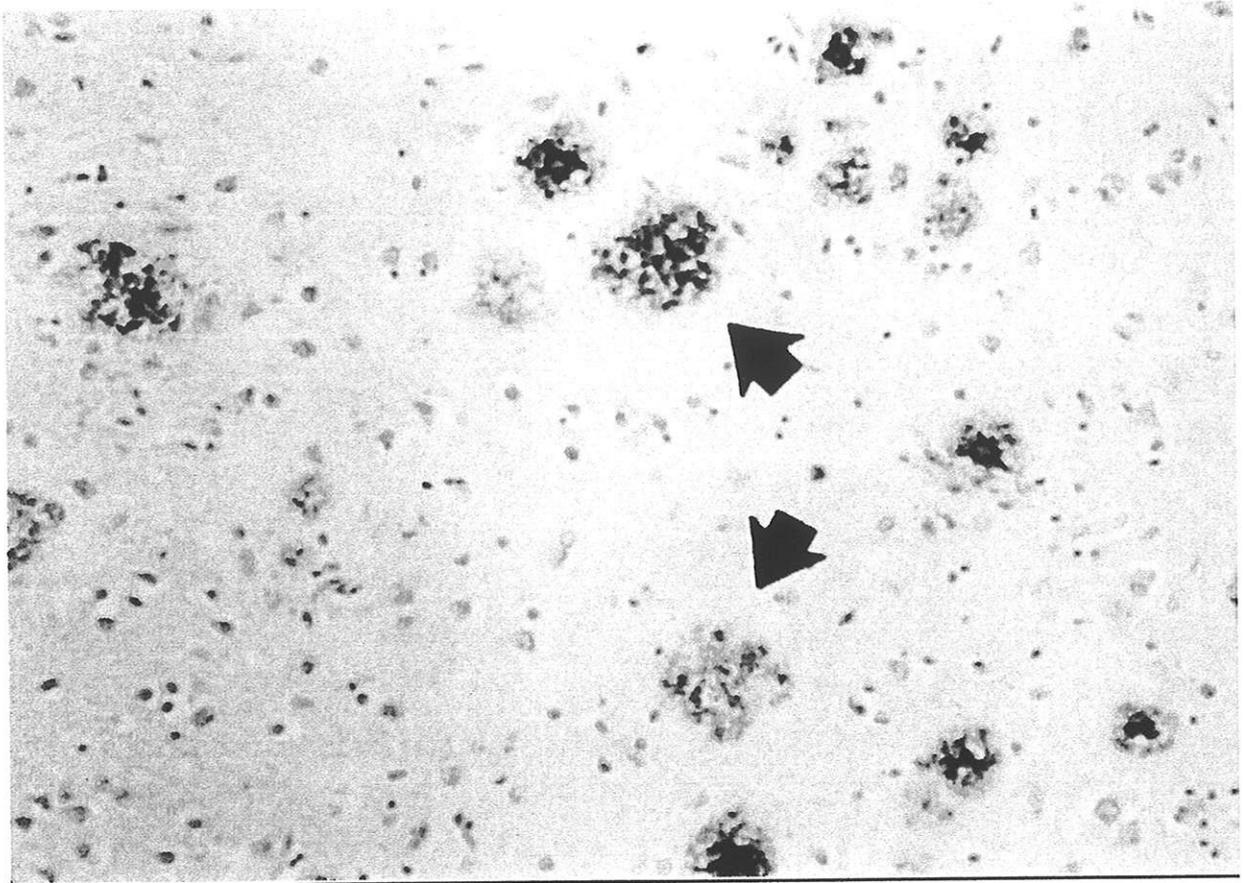
Par ailleurs sur le plan pharmacochimique, ces lésions cérébrales s'accompagnent d'une baisse de la production de certains neuromédiateurs[59] comme l'acétylcholine et l'acétylcholine transférase (atteinte du noyau basal de Meynert). Cette déplétion est proportionnelle au nombre de DNF et est donc également corrélée à l'intensité des troubles mnésiques. Or, on sait que l'acétylcholine joue un rôle prépondérant dans les processus de mémorisation. C'est de ces constatations qu'est née la « théorie cholinergique » de la MA, qui a débouché sur la mise au point de médicaments cholinomimétiques. Cependant, il n'existe pas dans la MA qu'une simple déplétion cholinergique, on constate également une réduction néocorticale des activités noradrénergiques, gabaergiques, sérotoninergiques ou glutamatergiques.



**FIGURE 1 :**Plaques sénile primitive (à gauche flèche courbe). Plaque sénile mature (à droite flèche droite). Grossissement X100.[137]



**FIGURE 2 :**Métabolisme de l'APP et du peptide A $\beta$ .[137]



**FIGURE 3** : Dépôts diffus de peptide A $\beta$ . Immunomarquage par des anticorps anti- $\beta$ A4. Grossissement X50.[137]



**FIGURE 4** : Dégénérescences neurofibrillaires. Grossissement X100.[137]

### C.PHYSIOPATHOGENIE :

Sur le plan neuropathologique, le mode de début de la maladie d'Alzheimer reste incertain : apparaît-il d'abord des dépôts de substance amyloïde ou des DNF ? Il peut en effet exister des dépôts diffus de peptide A $\beta$  sans trouble cognitif associé.[82]

Les DNF existent dans d'autres pathologies mais semblent avoir un rôle primordial dans la MA. Ainsi selon Braak et Braak[24], qui ont examiné une série autopsique de 2661 cerveaux, on n'observe pratiquement jamais de dépôts de peptide A $\beta$  sans DNF alors que l'inverse est vrai dans plus de la moitié des cas.

Ces DNF apparaissent d'abord dans le cortex entorhinal et diffusent ensuite dans l'hippocampe et c'est quand les lésions diffusent aux régions associatives multimodales (pôle frontal, aires temporales supérieures, pariétale inférieure) qu'apparaissent les premiers troubles cognitifs. Braak et Braak ont ainsi défini des stades de gravité croissante (de 1 à 4) selon la topographie des aires affectées par les DNF[39]. On ne sait pas pour l'instant si les DNF limitées au cortex entorhinal constituent une MA présymptomatique, tous les sujets sains de plus de 90 ans ont un stade 1 de Braak, en revanche la MA commence toujours par cette région. En fait on pense que pour qu'il y ait MA il faut vraisemblablement qu'il existe les deux types de lésions : des DNF (stigmates du vieillissement cérébral) et des dépôts d'A $\beta$  qui en présence des DNF réalisent des plaques séniles qui sont à l'origine de la MA.

Sur le plan diagnostique, les premiers critères histologiques proposés reposaient sur le dénombrement des plaques séniles dans diverses régions corticales (critères de Khachaturian, du CERAD), mais ils ne tenaient pas compte des DNF et le seuil pathologique du nombre de plaques séniles n'était pas établi, c'est pourquoi de nouveaux paramètres (croisements de données cliniques et neuropathologiques : CERAD[104] et stades de Braak et Braak) ont été introduits sous l'égide du NIA-Reagan Institute[145].

### 3) DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

#### A. Définition : DSM IV et NINCDS ADRDA : [5;96]

La définition de la maladie d' Alzheimer se fait ainsi sur des critères histologiques (diagnostic de certitude), le diagnostic clinique est donc dans la majorité des cas probabiliste mais essentiel. On retiendra les critères décrits dans le manuel anglo-américain DSM[5] (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : tableau 1) qui font figure de référence, complétés en 1984 lors d'une conférence de consensus par ceux de McKhann ou du NINCDS-ADRDA[96] (tableau 2). Schématiquement, la définition de la maladie d'Alzheimer insiste sur 2 points : l'existence d'une démence, son installation et son développement progressif.

La définition de la démence en général, est aussi issue des classifications du DSM et ne date que des années 1980 ; c'est un syndrome caractérisé par :

- des troubles de la mémoire ;
- des troubles d'au moins une autre fonction cognitive (langage, gnosies, praxies, fonctions dites exécutives, c'est à dire celles comprenant « la capacité de penser de façon abstraite, de planifier, initier, organiser dans le temps, contrôler et arrêter un comportement complexe ») ;
- un retentissement de ces troubles cognitifs sur les activités sociales, familiales ou professionnelles.

Une cause psychiatrique devra bien sur être éliminée.

Dans la maladie d'Alzheimer le début des troubles est toujours insidieux et très progressif. Quand les troubles apparaissent brutalement, il s'agit en fait d'une révélation brutale pour l'entourage de symptômes jusqu'alors mis en exergue (décompensation lors d'une rupture dans l'environnement habituel : décès du conjoint, hospitalisation, mise en institution, syndrome confusionnel post opératoire, brusque délire de préjudice).

Le défaut de ces critères est de sélectionner des malades prototypiques et de tendre à exclure des malades présentant des formes variantes de la maladie ; de plus l'utilisation combinée des critères du DSM 4-R et de ceux de McKhann reste indispensable, le DSM ne pouvant dissocier seul, par exemple, une MA d'une démence de type frontotemporal, pourtant très différentes cliniquement. Par ailleurs, il faut attendre en fait un tableau relativement évolué de démence pour

pouvoir rentrer dans les critères cités par les tableaux et porter un diagnostic alors que les progrès thérapeutiques actuels imposent de plus en plus de porter le diagnostic à un stade précoce de la maladie.

## B. Données cliniques, biologiques et imagerie :

### **a) Troubles cognitifs**

Les troubles des fonctions supérieures constituent les principaux signes cliniques de la MA, les autres signes neurologiques étant peu présents et survenant plutôt en fin d'évolution. Ces derniers sont représentés par des signes extrapyramidaux en général assez discrets : syndrome akinéto-hypertonique, hypertonie. Les myoclonies sont assez classiques et parfois précoces dans les formes familiales. La présence des réflexes archaïques (grasping, succion) est constatée en fin d'évolution de la MA et est plutôt l'apanage des démences frontotemporales. Les troubles de la continence sont sans doute liés à la combinaison de facteurs cognitifs (désorientation) et peut être neurologiques mais dont les mécanismes semblent complexes ou du moins difficiles à mettre en évidence du fait de l'intrication.

### ***-Mémoire***

Trois fois sur quatre le mode de début de la MA est marqué par des troubles de la mémoire dont se plaignent l'entourage ou le patient lui-même qui souvent à la phase de début, essaie de minimiser ses troubles. Ces troubles portent en général sur des événements récents et retentissent donc précocement sur la vie quotidienne, alors que les faits anciens restent très longtemps préservés ce qui rassure faussement le patient ou la famille.

Le sujet oublie en général des événements entiers, pour lesquels la fourniture d'indices de rappel reste sans effet.

On distingue la mémoire à long terme qui est celle à laquelle on fait appel à distance (quelques minutes à quelques années) de l'évènement mémorisé, et celle à court terme qui permet de garder à l'esprit une information limitée le temps de l'utiliser. La mémoire de travail est une forme de mémoire à court terme ; c'est celle qui permet de manipuler l'information avant de la restituer (calcul,

compréhension...) et elle est pour sa part assez rapidement atteinte mais non spécifique de la MA.[12]

C'est en fait l'atteinte de la mémoire à long terme qui domine le plus rapidement le tableau de MA, sachant que ce sont les éléments acquis le plus récemment par cette mémoire à long terme qui disparaissent en premier. On peut encore diviser la mémoire à long terme en mémoire explicite qui fait appel à des processus conscients et actifs de récupération d'information (on essaye de se rappeler) et mémoire implicite qui au contraire n'implique pas la volonté du sujet. La mémoire procédurale ou mémoire des habiletés (jouer d'un instrument, conduire) en fait partie et est longtemps préservée dans la MA ; le phénomène d'amorçage implique également ce type de mémoire, il correspond au fait que lorsqu'on a été au moins une fois en contact (visuel ou auditif) avec une information, celle-ci ne sera plus traitée de la même façon lorsqu'on la rencontrera à nouveau. C'est donc aussi un phénomène inconscient, puisque le sujet traite différemment l'information alors qu'il ne se rappelle pas y avoir déjà été confronté. Dans la MA l'amorçage semble être très différemment affecté selon les études peut-être du fait des tests choisis ou du stade de la pathologie.[41]

Dans la mémoire explicite, on distingue, la mémoire épisodique, correspondant à une mémoire biographique concernant des événements uniques situés précisément dans le contexte d'apprentissage et ayant une valeur émotionnelle pour le sujet (mariage d'un proche, accident de voiture ..). Dans la MA, cette mémoire est rapidement altérée notamment pour les faits les plus récents et petits à petit concernant des faits de plus en plus anciens. La mémoire sémantique[64] est au contraire la mémoire des connaissances générales, et donc non situables dans un contexte précis d'apprentissage et de même n'ayant aucune référence émotionnelle (tout ce qui est appris à l'école par exemple). Dans la MA, cette mémoire est bien préservée au début de l'évolution et les patients arrivent toujours bien à manipuler les règles syntaxiques de leur langue par exemple, mais rapidement se dégrade plutôt du fait d'une mauvaise utilisation (désorganisation des stratégies de recherche). Au stade ultime, cependant, même le « stock » sémantique est dégradé ce qui génère alors des troubles de la compréhension des mots eux-même.[111]

Au total, les troubles dans la MA touchent d'abord la mémoire épisodique puis sémantique en préservant relativement la mémoire procédurale. Cette évolution peut s'expliquer sur le plan anatomopathologique par la façon dont s'étendent les

DNF dans le cerveau, touchant d'abord les hippocampes (apprentissage d'informations épisodiques nouvelles) puis les régions néocorticales (stockage des informations anciennes : sémantiques) et épargnant le cervelet et les noyaux gris du moins au début de l'évolution (mémoire procédurale).

### **-Aphasie**

Mise en évidence dans 40% des formes débutantes, elle se caractérise par un manque du mot (aphasie anomique) du moins à la phase initiale où le sujet essaie de contourner les obstacles en utilisant des termes généraux (légume pour tomate par exemple) ou vagues (la chose, l'engin...). L'écriture est aussi pathologique précocement sous la forme d'une dysorthographe dans laquelle les mots manquants sont écrits phonétiquement.

Plus la pathologie évolue plus l'aphasie anomique devient évidente, et la compréhension elle-même s'altère ; l'écriture devient de plus en plus bizarre et l'on observe une perturbation du graphisme et de son agencement dans l'espace : les lettres se décalent, utilisation de capitales puis de minuscules.....[33]

Au stade le plus évolué, l'aphasie est totale et même la lecture la plus longtemps préservée s'altère ; le langage oral est décomposé, l'écriture devient illisible et la compréhension est complètement aléatoire.

### **-Apraxie**

Les troubles praxiques sont très rarement présents au début de la pathologie et s'ils existent, ne sont mis en évidence que par un examen neurologique prospectif. Au contraire, à un stade plus avancé, ils deviennent vite prépondérants et perturbent de façon très importante la réalisation des tâches de la vie quotidienne. L'apraxie de l'habillement concerne surtout les grands gestes (enfiler une veste), les gestes plus fins tels le boutonage étant préservés.

La difficulté d'agencer plusieurs parties pour réaliser un tout représente l'apraxie visuo-constructive et elle est mise en évidence en demandant au sujet de reproduire une figure géométrique simple. Le « closing-in » qui est la tendance du malade à reproduire la figure en repassant sur les traits du schéma original est toujours pathologique.

Les troubles du schéma corporel représentent l'apraxie réflexive. Celle-ci est testée en demandant au sujet de reproduire des gestes sans signification mais qui mettent en jeu l'association de plusieurs parties du corps (anneaux entrelacés avec les deux pinces pouce-index).

L'apraxie idéomotrice se traduit par une perte de la représentation motrice du geste, le sujet étant capable de reconnaître un signe gestuel mais pas de le reproduire. [128]

L'apraxie idéatoire n'apparaît que tardivement dans la MA et a une définition variable selon les auteurs, pour certains elle se traduit par la perte de l'idée du geste à réaliser avec un objet que l'on tient [113], pour d'autres, c'est le problème rencontré dans la réalisation de séquences gestuelles précises [126].

### ***-Agnosie***

Les troubles prépondérants concernent une agnosie visuelle qui se traduit d'abord par un trouble dans la reconnaissance d'images, puis peu à peu d'objets et enfin dans celle des visages familiers (prosopagnosie) [18] source de comportements agressifs envers l'entourage. Il arrive que le sujet ne reconnaisse plus sa propre image, ou son propre corps, ne sachant plus désigner ses membres ou ses doigts (autotopagnosie).

Le sujet perd en général rapidement conscience des troubles de la maladie (anosognosie) ou du moins les minimise au début ce qui ne facilite pas le diagnostic surtout s'il vit seul puisqu'il ne consulte pas spontanément.

### ***-Troubles visuo-spatiaux***

La désorientation spatiale souvent recherchée et retrouvée dans tous types de démence ou épisode confusionnel est vite reconnue par l'entourage ; elle touche d'abord la reconnaissance d'espaces vastes (région, ville) puis perturbe le sujet dans l'identification de ses propres lieux de vie quotidienne.

### ***-Troubles des fonctions exécutives***

Elles représentent la pensée abstraite et donc la possibilité de planifier et d'exécuter une action déterminée par un but. Elles englobent en général les

facultés de jugement et quand elles sont perturbées génèrent rapidement des problèmes dans le vécu des activités socioprofessionnelles.

Ces fonctions sont vite atteintes dans la MA et posent rapidement des problèmes de responsabilité notamment dans la gestion patrimoniale du sujet, et dans toute prise de décision. La mise en place de mesures de protection juridiques devient alors indispensable.

### **b) Troubles psychocomportementaux**

Les troubles cognitifs sont très souvent au premier plan mais parfois les manifestations d'ordre psychiatrique marquent le début d'entrée dans la pathologie ; ainsi, Alzheimer lui-même avait décrit chez la première malade identifiée dans ce type de démence (cf. rappel historique) des troubles d'ordre psychotique avec délire de jalousie et hallucinations. [147]

#### ***-Troubles psychotiques***

En règle générale ils apparaissent plus tard et sont de mauvais pronostic. Ils se constituent :

- de délires (40%) : délires de persécution, de préjudice, de jalousie...
- d'hallucinations(10% à 50 %) : plutôt visuelles et peu anxiogènes.

#### ***-Troubles émotionnels***

Ils se caractérisent le plus souvent par une diminution du retentissement des affects et une certaine indifférence (par exemple par rapport à la maladie). Parfois c'est au contraire une exacerbation des réactions du sujet par rapport aux événements auxquels il est confronté.

#### ***-Agressivité***

Elle est très fréquente (40 à 50%) et tend à augmenter plus on avance dans la maladie allant d'un simple oppositionnisme jusqu'aux violences verbales et physiques. En fait cette agressivité résulte de l'ensemble des troubles du patient. Ainsi, la désorientation est source de désarroi pour le malade qui perçoit son

environnement comme hostile, la difficulté de communication et l'incompréhension (lors des soins et des toilettes par exemple) le poussent à se défendre et à rejeter ce qu'il vit comme une agression ; enfin, l'ajout de troubles psychotiques (délire et hallucinations) augmentent le tourment du sujet qui peut réagir très violemment.

### ***-Anxiété***

Selon Mega et al[97] présente dans 50% des cas, elle est aussi la conséquence des troubles cognitifs et psychotiques dans certains cas.

Les modes d'expression de cette anxiété sont très variables et à un stade déjà avancé se sont souvent des manifestations motrices telles qu'une déambulation incessante (le patient étant en quête permanente d'une idée qui l'obsède comme le fait de trouver la boulangerie pour acheter du pain par exemple), des fugues ou une agitation le plus souvent nocturne.

### ***-Agitation***

Très fréquente (jusqu'à 90 %), elle est définie comme une activité verbale, vocale ou motrice non justifiée par les besoins apparents du patient. Elle se traduit par des comportements stéréotypés (cris, actions répétitives)[97;1].

Elle peut aussi traduire une réelle gêne du patient telle qu'une affection somatique (fièvre, douleur...) qu'il faut savoir rechercher. Enfin, elle est de toute façon générée par l'anxiété du sujet. La présence d'une agitation serait un facteur prédictif de déclin[31].

### ***-Troubles des conduites élémentaires***

Les troubles du sommeil présents dans 40% des cas sont la conséquence d'une plus grande inactivité diurne (pas de centres d'intérêts) associée à l'anxiété grandissante du sujet (secondaire à la plus grande désorientation la nuit). Enfin, s'ajoutent les troubles moins spécifiques d'une démence que sont la fragmentation du sommeil et les réveils matinaux plus précoces caractérisant les effets classiques du vieillissement.

L'anorexie en rapport avec le désintérêt global du patient est classique dans la MA, le comportement boulimique étant exceptionnel.

Les troubles de la continence urinaire puis parfois fécale surviennent au stade sévère de beaucoup de démences.

Les troubles d'ordre sexuel[97] au moins au début de la maladie seraient plutôt constitués d'une baisse de la libido (indifférence), les conduites de désinhibition étant beaucoup plus rares et survenant alors dans le cadre de troubles psychotiques à type de délires.

### ***-dépression***

La dépression est plutôt un diagnostic différentiel de la MA et est d'ailleurs à exclure dans les critères du DSM IV-R avant d'affirmer une authentique démence. Cependant des symptômes d'allure dépressive sont fréquents (désintérêt, apathie, retrait social) en début d'évolution et à différencier d'une dépression majeure. En fait, ces troubles sont liés aux processus lésionnels même de la maladie qui détruisent le système limbique et le cortex préfrontal et n'ont pas de rapport avec une éventuelle réaction dépressive en rapport avec la perception par le sujet de sa détérioration cognitive et de l'angoisse qu'elle pourrait susciter. En tout cas la différenciation peut donc être assez difficile à faire entre une dépression d'allure démentielle et une démence qui comporte des éléments d'allure dépressive, le recours à un traitement d'épreuve semble donc assez licite.

### **c)Biologie**

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer n'est évidemment pas biologique mais il participe à la démarche stratégique en éliminant un certain nombre d'autres pathologies ou en confirmant un terrain prédictif ; elle participe également à la surveillance des complications notamment infectieuses et carencielles.

Outre le bilan classique en général demandé : NFS, VS, IONOGRAMME.... , le dosage de la TSH ultrasensible peut permettre de dépister des hypothyroïdies à l'origine de troubles psychiatriques ou de tableaux pseudo démentiels mais dont le profil global est souvent assez différent d'une démence type MA.

Le dosage de la vitamine B12 et des folates est également systématique mais plus contestable. En effet les troubles cognitifs engendrés par la carence en vitamine B12 (démence sous-cortico-frontale) sont accompagnés d'une anémie

macrocytaire ou d'une sclérose combinée de la moelle entraînant un syndrome pyramidal et cordonal postérieur, le tout évoquant un tableau assez éloigné de la MA. De plus, les sujets âgés présentant une authentique MA ont aussi parfois une carence en B12 dont la correction n'amène pas d'amélioration cognitive. La carence en folates quant à elle entraîne plus une confusion qu'un syndrome démentiel type MA.

La syphilis à son stade tertiaire (10% de neurosyphilis à ce stade chez les sujets non traités à 10 ans d'évolution) peut donner un tableau démentiel trompeur, la sérologie syphilitique (TPHA, VDRL), est donc aussi effectuée.

Les sérologies de Lyme et du VIH dont les affections sont aussi responsables d'atteintes neurologiques centrales font parfois partie du bilan.

Dans un cadre plus épidémiologique que diagnostique, le phénotypage de l'apolipoprotéine E (apoE) permet de définir un facteur de risque de développer la MA. C'est l'isoforme E4 (d'autant plus si on a deux allèles E4) qui s'il est présent augmente le risque (cf. chapitre facteurs de risque de MA).

L'analyse du LCR peut aussi renseigner la présence d'éventuels marqueurs tel la protéine tau, tout ceci restant au stade expérimental.

On peut enfin réaliser des tests génétiques. Trois gènes sont identifiés dont la mutation peut entraîner une MA autosomique dominante. Le plus souvent responsable est celui de la préséniline 1 (PS1) sur le chromosome 14, puis figurent ceux de l'APP et de la préséniline 2 (PS2). Cependant, les formes génétiques de la MA sont rares et représentent moins de 10% des MA, de plus la recherche génomique demande le consentement éclairé du patient et nécessite donc dans ce cas l'intervention d'un tiers en l'occurrence un tuteur ou un curateur.

Au total, l'absence de critère diagnostique indiscutable, pousse vers la recherche de marqueurs biologiques de MA mais pour l'instant, seule la clinique atteint une sensibilité et spécificité suffisante (85%)[70].

#### **d)Imagerie**

Les deux examens d'imagerie qui permettent d'examiner le cerveau sont le scanner et l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dont la sensibilité est meilleure notamment pour mettre en évidence des lésions sous-corticales de petite taille ou des anomalies de la substance blanche.

L'imagerie fonctionnelle (comme la tomographie à émission de positons :TEP) quant à elle est trop coûteuse pour être utilisée en routine mais a démontré des avantages dans le cadre de la recherche (MA probable corrélée à un hypométabolisme dans le néocortex pariéto-temporo-occipital et parfois hippocampique).

L'imagerie classique permet d'abord d'éliminer les autres causes de démence notamment neurochirurgicales (tumeurs, hématome sous dural chronique) et vasculaires (accident vasculaire cérébral majeur). Les signes plus spécifiques de MA concernent surtout l'atrophie hippocampique[54] (90% des cas) et plus généralement temporale (et temporale interne)[120].

L'atrophie corticale ou cortico-sous-corticale est inconstante aspécifique et tardive. Il n'existe donc pas là non plus de signe pathognomonique d'une MA.

#### **4)OUTILS INTEGRANT CES DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES**

##### **A . outils du diagnostic**

Le diagnostic de MA est donc tout d'abord clinique et repose sur l'interrogatoire du patient et de l'entourage, qui permet de mettre en évidence les troubles mnésiques, comportementaux et leur incidence sur la vie quotidienne.

##### **a)Evaluation de la plainte mnésique**

Cette plainte représente la sensation du patient de la diminution de son efficacité mnésique. Il est à noter que la plainte de l'entourage est souvent plus vive que celle du patient lui-même.

Il existe ainsi un grand nombre de questions qui permettent d'objectiver au mieux la plainte mnésique et ses caractéristiques. La plus fréquemment utilisée est l'échelle d'autoévaluation des difficultés cognitives de Mac-Nair (EDC) (tableau 3)[38;40]. Cette EDC explore en plus diverses variables cognitives : l'attention-concentration (12 items), la mémoire (8 items), l'orientation temporelle (2items) ainsi que des difficultés cognitives diverses comme la coordination psychomotrice.

Ces échelles sont plutôt utiles dans des perspectives de recherche, en particulier dans les « consultations mémoires » des centres spécialisés, que dans une pratique quotidienne.

##### **b)Répercussions dans la vie quotidienne**

Ces perturbations constituent un marqueur sensible de la détérioration intellectuelle.

Elles aussi peuvent être évaluées à l'aide d'échelles : l'échelle de Blessed (tableau 4) par exemple est une échelle qui comporte à la fois des questions sur l'autonomie du patient et sur les modifications du comportement et des habitudes ; sa valeur est surtout intéressante en terme de suivi du patient.

Une échelle est particulièrement utilisée : c'est l'échelle d'activités instrumentales de la vie courante de Lawton (IADL)(TABLEAU 5).

En utilisant cette échelle, l'étude PAQUID a montré que ces 4 activités étaient fortement corrélées aux fonctions cognitives. Ainsi la prévalence de la démence est 12 fois plus faible chez les sujets indépendants pour ces 4 activités et le risque de développer une démence 3 ans plus tard croît avec le nombre d'IADL atteints[9]. Son utilisation fréquente s'explique par la facilité de sa mise en œuvre et sa rapidité.

## B. Stratégie diagnostique

### **a)Évaluation de la mémoire :Echelles globales d'évaluation (MMS (tableau 6) et autres), rappel libre et indicé...**

Mis au point en 1975 et réadapté en 1998 (adaptation du GRECO), le MMS (Mini Mental Status Examination ou mini examen des aptitudes cognitives) reste l'outil de débrouillage le plus simple et le plus utilisé en première intention. Il jauge en 10 minutes environ les capacités du sujet et explore préférentiellement les fonctions perturbées dans la MA. Ce test se cote sur 30 : les scores inférieurs à 24 sont pathologiques et la démence est jugée légère jusqu'à 18, modérée jusqu'à 10 et sévère en dessous. Certaines variables influencent ce test :

- la classe sociale

- l'âge (faux positifs chez les sujets âgés)[148]

- le niveau d'éducation est l'élément le plus sensible, et il est probable qu'un dépistage avec un seuil pathologique de 26 soit plus pertinent chez les sujets dont la scolarité s'est poursuivie au-delà du certificat d'études[112].

Dans la MA, les subtests les plus sensibles sont le rappel des 3 mots après un tâche annexe, les questions d'orientation temporelle et le dessin.

La confrontation des résultats du MMS à ceux de l'échelle de Blessed A peut amener à la réalisation d'un arbre décisionnel permettant d'apprécier le risque d'être en face d'une démence.

Il existe d'autres échelles globales d'évaluation, dont le but est d'évaluer simplement les fonctions cognitives et d'affirmer le diagnostic de démence avec plus de sûreté.

On peut citer :

- l'échelle de Mattis[89] (Dementia Rating Scale) qui a été conçue spécifiquement pour reconnaître les démences et qui explore aussi les régions frontales ce qui permet de l'utiliser aussi dans d'autres types de démence (frontales, sous-cortico frontales).
- la BEC 96[139] (batterie d'efficience cognitive 96) est plus ciblée sur la MA et comporte 8 subtests : 3 explorant la mémoire, 3 explorant les fonctions exécutrices, 1 pour le langage et une pour les praxies visuo-constructrices.
- l'ADAS-cog[127] (Alzheimer's Disease assessment Scale – cognitive part, échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer – partie cognitive) qui mesure spécifiquement les variations cognitives dans le cadre d'essais thérapeutiques, notamment dans ceux explorant l'effet des médicaments cholinergiques. Il s'agit d'une échelle de suivi plus que diagnostique. Il en existe une version française. Elle est orientée vers la maladie d'Alzheimer et comporte plusieurs parties : langage oral, compréhension, manque du mot, rappel du mot, dénomination orale, orientation, exécution d'ordres, praxies, reconnaissance du mot, rappel de la consigne. Le score augmente avec les perturbations et peut atteindre au maximum 70.
- la WAIS (Wechsler Adult intelligence Scale, échelle d'évaluation de l'intelligence de Wechsler) mesure le quotient intellectuel (QI). Elle permet d'apprécier la détérioration intellectuelle sans orienter le diagnostic étiologique d'une démence.  
Elle comporte deux parties, l'une verbale de six épreuves, l'autre pratique de cinq épreuves et permet ainsi de définir un QI global (moyenne 100+/-15), mais aussi un QI pratique et verbal ce qui est plus intéressant dans l'évaluation de la MA puisque dans ce cas se sont les épreuves pratiques (qui testent en fait les fonctions exécutives) qui sont en premières touchées.

- L'échelle de Blessed sus citée qui permet de juger de l'évolution de la détérioration intellectuelle du sujet et qui comporte deux parties : A (interrogatoire de l'entourage) et B (interrogatoire du malade). Cette échelle a été confrontée aux anomalies anatomopathologiques du cortex cérébral et il a été montré que le score de gravité est proportionnel au nombre de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires.

Les troubles de la mémoire sont souvent les signes les plus précoces dans la MA. Une fois mis en évidence par le MMS[148] au lit du malade, on réalisera une évaluation plus complète dans une unité spécialisée et on aura recours à des tests plus orientés.

A ce stade, on utilise souvent le test de rappel libre-rappel indicé ou test de Grober et Buschke[57].

Dans celui-ci, on demande au patient d'apprendre une liste de 16 mots de fréquence moyenne et de classes sémantiques différentes en excluant le mot le plus prototypique de la catégorie. On fait ensuite répéter ces mots au sujet d'abord en rappel libre puis en rappel indicé (quelle était la fleur ? Quel était le métier ?).

Chez le sujet normal le rappel libre n'est pas toujours évident mais dans la MA, même le rappel indicé est mauvais.

Enfin on effectue une phase de rappel différé après une demi-heure qui augmente encore la sensibilité du test puisqu'une des premières manifestations mnésiques pathologiques dans la MA est l'existence d'un oubli accéléré.[4]

On peut aussi évaluer la mémoire à court terme, dénommée mémoire de travail qui est sensible aux effets de la MA. On utilise alors l'empan chiffré qui est la plus longue suite aléatoire de chiffres qu'un sujet est capable de restituer de manière immédiate. Chez le sujet sain le nombre de chiffres normalement répété est entre 5 et 9. Dans la MA il peut être normal au début mais par contre très difficile à retrouver si l'on demande au sujet de les répéter à l'envers (on lui demande en effet de manipuler l'information avant de la répéter).

## **b)Evaluation du langage**

Le langage peut d'abord être évalué dans une conversation simple (« pourquoi êtes vous à l'hôpital ? » « Depuis combien de temps ? » « Etes vous marié ? » ).

On complètera ensuite par des épreuves de fluence verbale sémantique (« donnez-moi le plus grand nombre de noms d'animaux en 1 minute ») ou phonologique (« donnez-moi le plus grand nombre de mots commençant par M en 1 minute »).

L'épreuve de dénomination est aussi un bon outil d'évaluation (« Qu'est ce que c'est ? » lunettes, montre, stéthoscope). Elle peut également se faire avec des batteries d'images étalonnées (DO 80 : épreuve étalonnée de dénomination de 80 images courantes).

La compréhension orale est elle testée en demandant au sujet d'accomplir des tâches de plus en plus complexes (« Fermez les yeux, ouvrez la bouche », épreuve des 3 papiers de Pierre Marie).

L'expression écrite est évaluée (surtout à la recherche d'une dysorthographe) par une épreuve de dictée de quelques mots dont l'orthographe est de plus en plus complexe.

## **c)Evaluation des troubles praxiques, gnosiques et des fonctions exécutives**

L'apraxie gestuelle réflexive se teste en demandant au sujet d'imiter des gestes sans signification tels que celui des ailes de papillons.

L'apraxie visuo-constructive est évaluée en demandant de reproduire des figures plus ou moins élaborées : pentagones entrecroisés du MMS, maison...

La perte de la troisième dimension est l'erreur la plus fréquente.

Le test le plus souvent utilisé est le test de l'horloge où l'on demande au sujet de dessiner un cadran d'horloge, en y faisant figurer les heures et les deux aiguilles de façon qu'elles indiquent une heure donnée. S'il n'y arrive pas on lui demande de reproduire un modèle. La cotation peut se fonder sur la capacité du patient à dessiner le cadran, à y disposer correctement les 12 heures et à placer les deux aiguilles en tenant compte de leur longueur. Ce test simple est très sensible aux troubles visuo-perceptifs et visuo-constructifs mais aussi aux troubles des fonctions exécutives.

Plus tardivement on peut rechercher une apraxie idéomotrice en demandant au patient de réaliser des pantomimes d'utilisation d'objets (planter un clou, se brosser les dents) . S'il n'y arrive pas on lui demande de faire les gestes en manipulant réellement les objets.

Une agnosie visuelle doit être suspectée lorsque le patient a du mal à reconnaître des objets alors que sa vision et son langage sont relativement préservés.

L'agnosie pour les visages appelée prosopagnosie est fréquente dans la MA et peut être facilement évaluée à l'aide de photos.

Pour les fonctions exécutives[65], les tests utilisés peuvent se dissocier en trois rubriques :

-Les tests évaluant l'initiation verbale et motrice :

+Epreuves d'évocation catégorielle de mots sus citées qui sont très vite perturbées du fait d'une mauvaise mise en œuvre des stratégies de recherche.

+Epreuves de réalisation de séquences gestuelles.

-Ceux évaluant la pensée abstraite :

+Jugement de similitude (point commun entre un train et une voiture).

+Explications de proverbes.

+Jugement de phrases absurdes (Quelle est la couleur du cheval blanc d'Henri IV ?).

-Ceux qui jugent des capacités d'inhibition et de flexibilité mentale :

+Epreuve de type « go no go » où le sujet doit lever une main quand on tape sur la table une fois et ne rien faire si l'on tape deux fois.

+Epreuve de Stroop ou il faut être capable de donner la couleur de l'encre dans laquelle sont écrits des noms de couleur, alors que les deux ne concordent pas. La réussite à un tel test montre que le sujet est capable d'inhiber un comportement automatique (la lecture du mot) au profit d'un comportement volontaire (la dénomination de la couleur).

Tous ces tests n'ont cependant pas la prétention de donner en quelques minutes des diagnostics de démence précis, c'est un ensemble de données concordantes qui permet d'émettre des hypothèses, le jugement final ne restant qu'une

interprétation d'autant plus précise que l'on est aguerri dans l'examen neuropsychologique.

Les anomalies récoltées sont finalement confrontées aux critères de référence du DSM IV R et NINCDS ADRDA afin de valider le diagnostic.

#### **d)Evaluation des troubles psycho-comportementaux**

Ils sont particulièrement fréquents dans la MA et souvent négligés dans l'approche diagnostique et dans le retentissement qu'ils ont dans la vie de tous les jours.

Pourtant ce sont eux qui perturbent le plus l'entourage et conditionnent la tolérance et le recours à une institutionnalisation du malade.

La meilleure échelle pour les évaluer est l'inventaire neuropsychiatrique (NPI : Neuro-Psychiatric Inventory) crée par Cummings aux Etats Unis[35].

Il s'agit d'un interrogatoire qui évalue 12 domaines comportementaux correspondant aux troubles les plus fréquents : les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation/agressivité, la dépression, l'anxiété, l'exaltation de l'humeur/euphorie, l'apathie/indifférence, la désinhibition, l'irritabilité/instabilité de l'humeur, le comportement moteur aberrant, le sommeil, l'appétit et ses troubles. On recherche ainsi des troubles dans ces domaines et on évalue leur gravité ce qui permet d'établir pour chacun un score de retentissement.

### C. Diagnostique différentiel[121]

#### **a)Opposition entre troubles bénins de la mémoire liés à l'âge et troubles pathologiques**

Tout trouble de la mémoire n'est pas forcément pathologique et ne va pas forcément évoluer dans le cadre d'une démence. Toute la difficulté réside dans le fait de pouvoir distinguer une plainte mnésique bénigne, d'un oubli pathologique.

En fait, un grand nombre de personnes âgées, pour ne pas dire toutes, se plaignent de leur mémoire sans pour autant que cela retentisse réellement sur leurs activités quotidiennes et leur autonomie[101]. En outre, la plainte est souvent vive ce qui suggère que le sujet est conscient de ses troubles ce qui n'est rapidement plus le cas dans le cas d'une démence et tout particulièrement dans la MA. Ces troubles bénins liés au vieillissement sont donc assez différents de ceux

d'une véritable démence et les tests mnésiques sont dans ce cas toujours normaux ( tableau 8).

Cependant, il existe une catégorie de troubles qui restent difficiles à catégoriser car évoluant dans les limites des classifications ; ce sont en général des personnes dont l'autonomie est relativement satisfaisante mais dont les capacités cognitives évaluées par des tests sont en deçà de la « normalité ». On a donc essayé de classer les sujets en catégorisant leurs troubles : ARCD (Age Related Cognitive Disorder : trouble cognitif lié à l'âge), AAMI (Age Associated Memory Impairment :déclin mnésique lié à l'âge), MCI (Mild Cognitive Impairment : trouble cognitif léger)[124]. Dans le cas particulier du MCI qui essaie de regrouper les patients à la limite d'une pathologie évolutive, les sujets présentent des troubles quantifiables, retentissant peu sur leur autonomie mais qui peuvent évoluer vers une authentique MA ou autre démence (le taux de conversion vers la MA serait d'ailleurs de 12% par an)[23;124].

#### **b)Les démences infectieuses :**

##### **-Syphilis :**

La démence survient au stade tertiaire de l'infection à *Treponema pallidum*. Deux mécanismes sont à distinguer :

Le plus fréquent désigné par le terme de paralysie générale, est en fait une méningo-encéphalite chronique pouvant survenir 5 à 20 ans après l'infection primaire.

Le deuxième, plus rare est celui de syphilis méningovasculaire où il existe une artérite spécifique des vaisseaux de petit et moyen calibre, responsable d'occlusions thrombotiques et donc d'accidents ischémiques multiples, soit lacunaires, soit corticaux-sous-corticaux.

##### **-Maladie de Whipple[59] :**

C'est une infection à *Tropheryma whippeli*, due à un déficit de la fonction phagocytaire des monocytes-macrophages dans lesquels le matériel bactérien s'accumule. Responsable de signes digestifs de malabsorption et d'une polyarthrite séronégative, elle peut comporter dans 6 à 10% des cas, des manifestations neurologiques centrales qui régressent incomplètement sous traitement

antibiotique (tétracyclines, macrolides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, ceftriaxone...).

**-Démence associée au VIH[34;56] :**

Dénommée encéphalopathie subaiguë, complexe démentiel du sida, puis encéphalopathie du VIH, il s'agit d'un tableau qui réalise une démence de type sous-cortico-frontal à la différence de la MA qui réalise une démence de type cortical. Son incidence serait de 7% par an lorsque le taux de CD4/mm<sup>3</sup> est inférieur à 200.

**-Autres :**

La leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est une infection virale opportuniste due au papovavirus JC. Elle survient donc dans un contexte d'immunosuppression : hémopathie, sida, suites de greffe ou de chimiothérapie.

La maladie de Lyme ou neuroborréliose à *Borelia burgdorferi* où la démence peut survenir au stade tertiaire de la maladie.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob[29] : Tableau très différent de celui de la MA. Il existe trois contextes de survenue : les formes familiales autosomiques dominantes à forte pénétrance (mutation sur le gène de la protéine du prion du chromosome 20), les formes sporadiques (contamination alimentaire ?), et les formes iatrogènes (après greffe de cornée, de dure mère ou injection d'hormone de croissance extractive).

Cliniquement l'évolution est très rapide (formes sporadiques et iatrogènes) après l'apparition des premiers signes (décès en moins d'un an) . Le tableau est celui d'une démence s'inscrivant dans un contexte de ralentissement global avec possibilités de signes focaux (syndrome frontal, aphasie, apraxie...) et signes neurologiques associés : myoclonies, syndrome cérébelleux, hypertonie pyramidale ou extrapyramidale.

Le diagnostic de certitude reste pour l'instant histologique et avant tout autopsique., bien qu'un sérodiagnostic ai aussi été récemment mis au point.

La nouvelle variante a comme particularité de toucher des sujets jeunes et de débiter par des signes sensitifs ou des troubles psychiatriques, les troubles de la mémoire n'apparaissant que plus tard dans l'évolution.

### **c) Les démences neurochirurgicales :**

Telles que :

- certaines tumeurs bénignes d'évolution lente: méningiome fronto-basal ou de la petite aile du sphénoïde.
- un hématome sous dural.
- une hydrocéphalie chronique.

### **d) Les autres démences dégénératives :**

La MA reste la démence dégénérative la plus fréquente (50% des démences) mais seul l'examen neuropathologique donne le diagnostic de certitude.

#### ***-Maladie à corps de lewy diffus (MCLD)***

**(tableau 9) [ 20;93;94;95]**

Pour certains auteurs elle serait la deuxième cause de démence dégénérative (15 à 25% des cas).

Cliniquement il existe une démence dans laquelle les troubles mnésiques ne sont pas forcément au premier plan dès le début de la maladie. Les déficits prédominent dans le champs attentionnel et dans les tâches frontales ou visuo-spatiales. Il existe par ailleurs trois autres signes caractéristiques :

- Des fluctuations importantes de l'état cognitif d'une heure ou d'un jour à l'autre[98].
- Des hallucinations, surtout visuelles, que le patient décrit très bien[3;8;78].
- Un syndrome parkinsonien akinétohypertonique de survenue spontanée[20;146].

Les critères diagnostiques de cette démence sont décrits dans le tableau 9.

Le début d'une MCLD peut se faire de différentes façons :

-Soit par une démence proche d'une MA où apparaissent précocement certains signes psychiatriques (tels que des hallucinations, des troubles de l'identification, ou une entrée dans la dépression) et également les signes parkinsoniens.

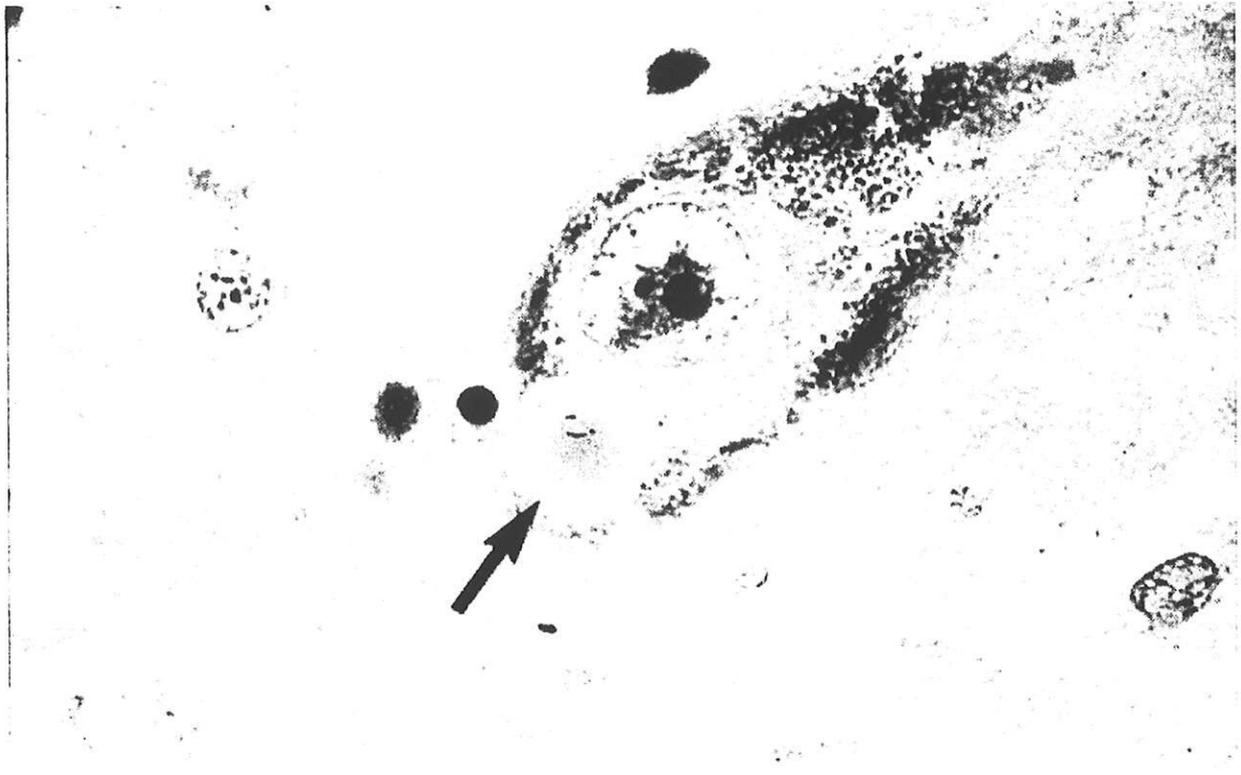
-Soit par un syndrome parkinsonien, souvent dopasensible, mais dont l'évolution s'accompagne d'une rapide chute des capacités cognitives.

-Soit par un syndrome dénommé « troubles du comportement lors du sommeil paradoxal » qui se caractérise par des secousses anormales du tronc et des membres et un comportement violent lié au vécu des rêves en rapport avec des activités épileptiques. Les personnes présentant de tels troubles présenteraient presque toutes par la suite un tableau de MCLD.

L'évolution est plus rapidement défavorable que dans la MA, avec un décès en moyenne à 6 ans.

Sur le plan neurohistologique, le marqueur de cette affection est le corps de lewy (Figure5), inclusion sphérique eosinophile entourée d'un halo clair situé dans le corps cellulaire des neurones. On parle de « démence à corps de lewy » lorsque que ces inclusions touchent le système limbique et le cortex, de « démence à corps de lewy diffus » lorsqu'elles s'étendent du tronc au cortex et de maladie de parkinson lorsque ne sont touchés que les noyaux du tronc. A noter l'existence de plaques séniles mais en beaucoup moins grand nombre que dans la MA.

Sur le plan pharmacochimique la déplétion dopaminergique est moindre que dans la maladie de parkinson ;il existerait surtout une désafférentation cholinergique corticale encore plus importante que dans la MA (d'où la pertinence d'utilisation des anticholinergiques). Lors d'essais cliniques, des MCLD étiquetées initialement MA, se sont révélés répondeurs au traitement par tacrine[81].



**FIGURE 5** : Corps de Lewy. Grossissement X250.[137]

#### ***-Démences frontotemporales :***

Pourtant très différent cliniquement, cet ensemble de démences a longtemps été confondu avec le tableau de la MA.

La démence frontotemporale[121] regroupe en fait un ensemble de pathologies histologiquement différentes mais cliniquement comparables.

Ainsi on retrouve, la maladie de Pick, la dégénérescence frontotemporale, et la dégénérescence frontale associée à une sclérose latérale amyotrophique.

Dans les DFT[141] ce sont les troubles du comportement et les modifications de la personnalité qui sont au premier plan motivant souvent d'ailleurs la première consultation avant même l'apparition de troubles de la mémoire proprement dits (qui apparaissent d'abord dans la MA). En imagerie, l'atrophie domine dans les régions frontales mais parfois aussi en temporal[43]. Les critères cliniques des DFT ont été regroupé dans un tableau d'après Lund et Manchester group (tableau 10)[144].

### **-Dégénérescence cortico-basale (tableau 11)[132] :**

Ce terme désigne une affection dont le tableau clinique est le suivant :

-Installation progressive

-Présence d'une akinésie et d'une rigidité extra pyramidale asymétrique, dystonie et apraxie, troubles de la statique, signes corticaux (aphasie), myoclonies.

Ce tableau clinique a d'abord été décrit comme très spécifique mais les études immunohistochimiques ont montré des inclusions anormales, intracytoplasmiques, neuronales et gliales correspondant à des agrégats neurofibrillaires de protéines tau, classant les DCB dans la famille des « taupathies » (parmi lesquelles figurent aussi la maladie de Pick). Parfois certains tableaux cliniques typiques de DCB[13;19] se sont révélés être d'authentiques MA. Les contours cliniques de cette entité pathologique restent donc incertains.

### **-Sclérose hippocampique pure (SHP) :**

Les SHP[32] représentent moins de 1% des démences[2]. Elles affectent le sujet âgé qui présente souvent une cardiopathie sans pour autant que de causes cardiovasculaires soient pour l'instant mises en évidence, la physiopathogénie étant d'ailleurs inconnue. Cliniquement, les troubles de la mémoire s'installent insidieusement, se complétant parfois d'un manque de mot, de modifications de la personnalité, d'une désorientation spatiale, jusqu'au tableau démentiel complet. En imagerie cela se traduit une par une sclérose bihippocampique isolée, la durée d'évolution est de 3 à 10 ans. Le diagnostic différentiel d'une MA reste difficile.

### **e)Les démences vasculaires :**

A ce jour, il n'existe pas de critères diagnostiques consensuels indiscutables pour les démences vasculaires.

Elles représenteraient environ 6% des démences, selon les critères présentant la meilleure spécificité[133].

Ces critères insistent sur :

-Le lien temporel qui doit exister entre un accident vasculaire cérébral et une détérioration cognitive.

- L'imagerie cérébrale qui doit montrer au moins un accident ischémique.
- Le mode évolutif de cette démence :par à-coups (caractéristique) mais aussi de façon progressive et où le diagnostic est beaucoup plus difficile à poser.

Le tableau clinique est souvent celui d'une démence de type sous cortico-frontal (en imagerie : lacunes). On note ainsi, un ralentissement cognitif, une apathie, une humeur dépressive, une labilité émotionnelle, des troubles de la mémoire liés à une altération du rappel, mais aussi des signes moteurs.

Il peut s'agir selon les cas :

- d'infarctus cérébraux multiples de grande taille, dont la sémiologie dépend de la topographie lésionnelle ;

- d'un état lacunaire (présence de multiples lacunes dans les régions sous-corticales ;

- d'un infarctus unique situé dans une région stratégique (noyau dorsomédian du thalamus)

- d'entités pathologiques mieux définies :

*La leucoencéphalopathie artérioscléreuse sous corticale de biswanger* (accidents ischémiques multiples et hypovascularisation de la substance blanche périventriculaire survenant chez un sexagénaire hypertendu).

Le CADASIL[30] (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) : artériopathie familiale autosomique dominante responsable d'infarctus cérébraux sous corticaux et d'une leucoencéphalopathie. Cette maladie est liée à une mutation du gène notch, situé sur le chromosome 19.

L'angiopathie amyloïde cérébrale se caractérisant par des hématomes intracérébraux récidivants associés à des petits infarctus corticaux et à une leucoencéphalopathie. C'est une affection autonome sporadique du sujet âgé, parfois familiale (mutation du gène de l'APP).

Au total, la différenciation entre une pathologie dégénérative et vasculaire n'est pas forcément évidente, les deux pathologies pouvant d'ailleurs s'associer[46]. Actuellement, les facteurs de risque vasculaire semblent d'ailleurs aussi impliqués dans le développement d'une démence dégénérative type Alzheimer.

**f) Les leucodystrophies [10]:**

Deux peuvent se révéler chez l'adulte par une démence :

La *Leucodystrophie métachromatique* ;

L'*Adrénoleucodystrophie*.

## 5)FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

### A. EPIDEMIOLOGIE :

En un siècle, l'espérance de vie a augmenté de 25 ans (en 2001 : 83 ans pour les femmes et 75.5 pour les hommes). La population vieillissant, on a noté une augmentation des maladies liées à l'âge avec au premier rang en France, les démences qui touchent entre 300000 et 600000 personnes tous les ans dont 75% sont en rapport avec la MA. Or, comme évoqué plus haut, parvenir à reculer le début de la maladie de 5 ans permettrait d'en réduire la fréquence de 50%. C'est pourquoi cette maladie est devenue un véritable problème de santé publique entraînant de la part des pays développés une vaste campagne de recherche médicale portant aussi bien sur les mécanismes, les traitements et les causes de la MA (recherche de facteurs de risque).

Selon l'étude Paquid menée en Gironde, la prévalence (rapport du nombre de cas recensés à un moment donné sur l'effectif de la population étudiée : étudiée en% de la population) de la MA[47] (figure 6) tend à augmenter de façon exponentielle avec l'âge. Elle serait plus élevée chez la femme après 85 ans.

L'incidence (nombre de nouveaux cas recensés dans une population donnée pendant une période limitée), toujours selon l'étude Paquid[47] (figure 7) croît aussi de façon exponentielle avec l'âge jusqu'à 90 ans. Elle est plus forte chez les hommes avant 75 ans, puis plus importante chez les femmes au-delà de cet âge.

Une autre étude plus récente, l'étude coopérative européenne (figure 8), a réuni les données de 11 cohortes de sujets âgés de plus de 65 ans[50] tirés au hasard dans la population. Les critères DSM III R[6] et NINCDS-ADRDA[5;96] ont été utilisés pour établir les diagnostics de démence et de MA, ce qui lui confère une bonne crédibilité. 2346 cas de démences ont été identifiés. La prévalence des démences toutes causes confondues était de 6.4%, celle de la MA de 4.4%, celle des démences vasculaires ou mixtes de 1.6% et celles des autres démences de 0.4%.

Là aussi, bien entendu, la prévalence de la MA augmente avec l'âge passant de 0.6% entre 65 et 69 ans à 22.2% après 90 ans (Tableau 12). L'incidence a été analysée dans cette même étude sur 8 cohortes de sujets de plus

de 65 ans (tableau 13). Pour la MA elle passe de 1.2 à 53.5/1000 personnes-années (PA) pour les mêmes tranches d'âge.

Selon ces données et celles du recensement de 1999, il est possible d'estimer la prévalence de la MA en France à 430 000 cas, l'incidence annuelle serait de 100 000.

On peut estimer dans l'état actuel des choses, que le nombre de patients atteints en 2010 sera de 800 000 pour les démences en général et de 550 000 pour la seule MA.

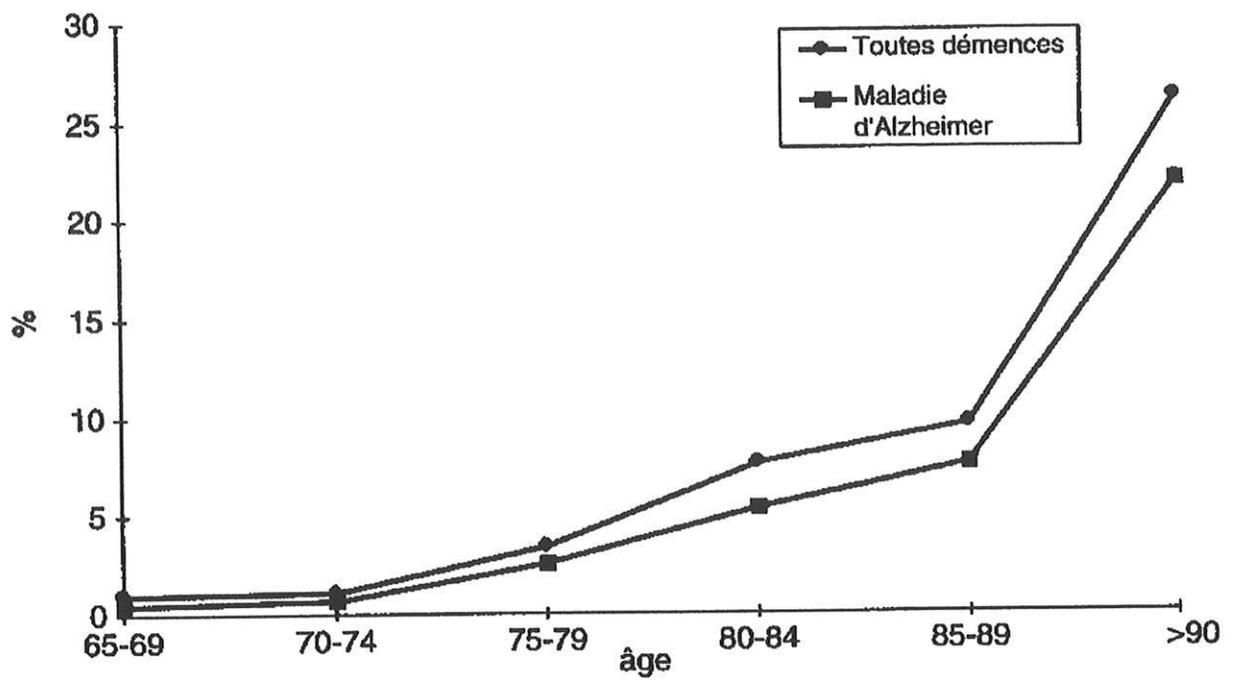


FIGURE 6 : Prévalence de la MA en fonction de l'âge(Etude Paquid[47]).

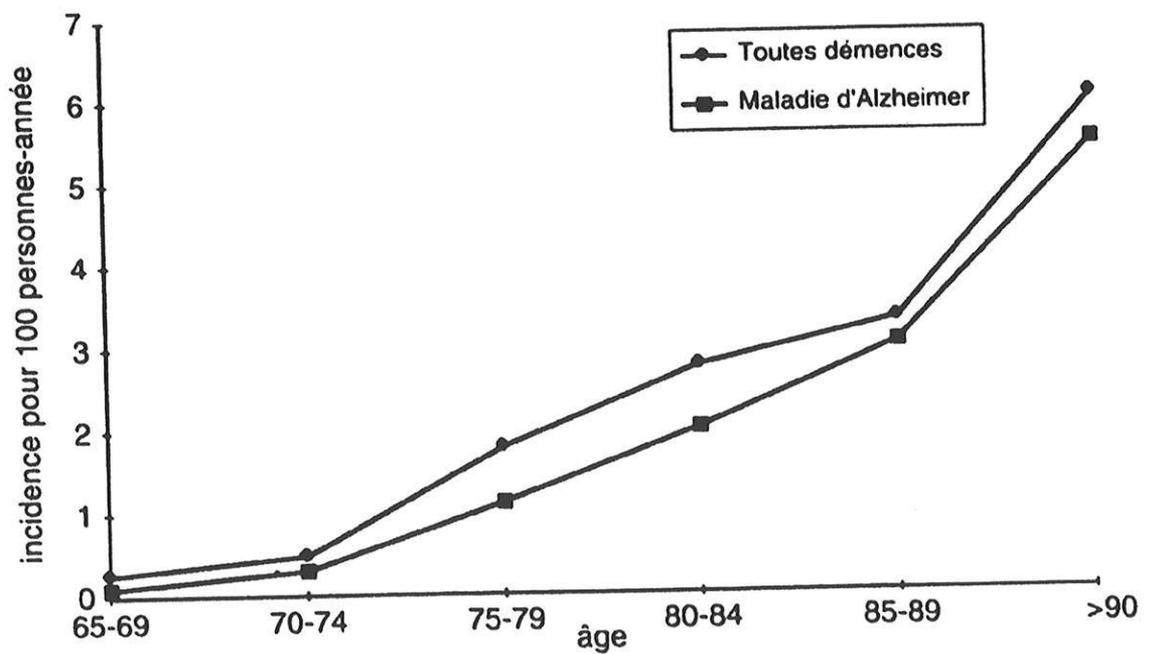
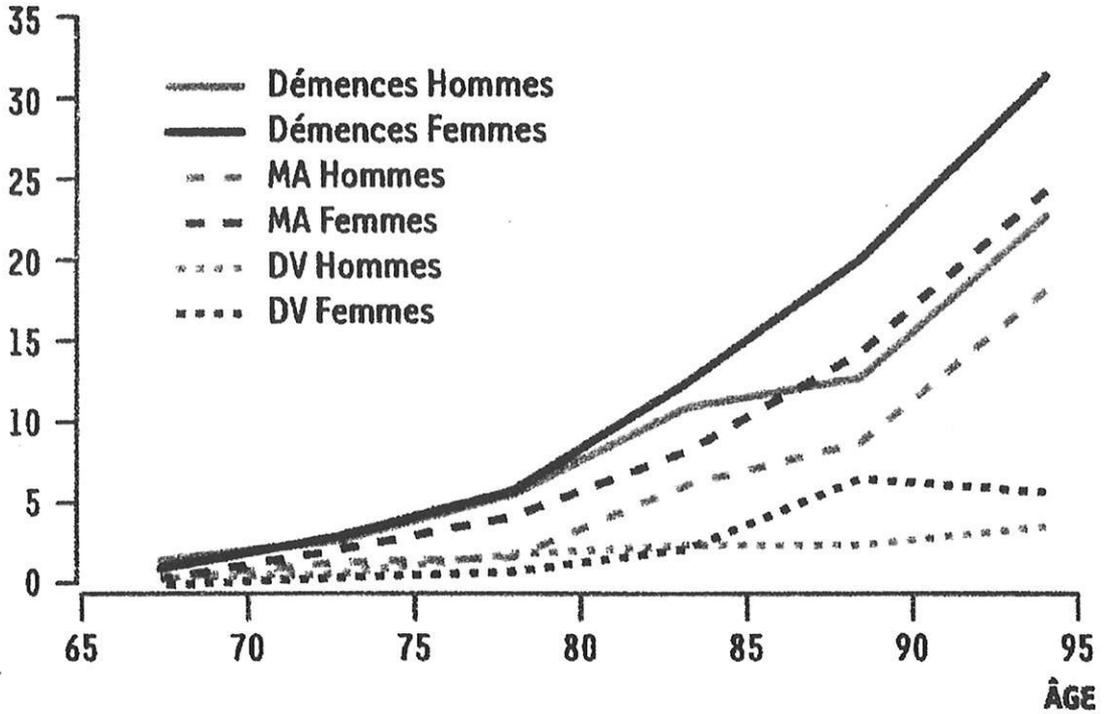


FIGURE 7 : Incidence de la MA en fonction de l'âge(Etude Paquid[47]).

### PRÉVALENCE (%)



### INCIDENCE (cas pour 1 000 PA)

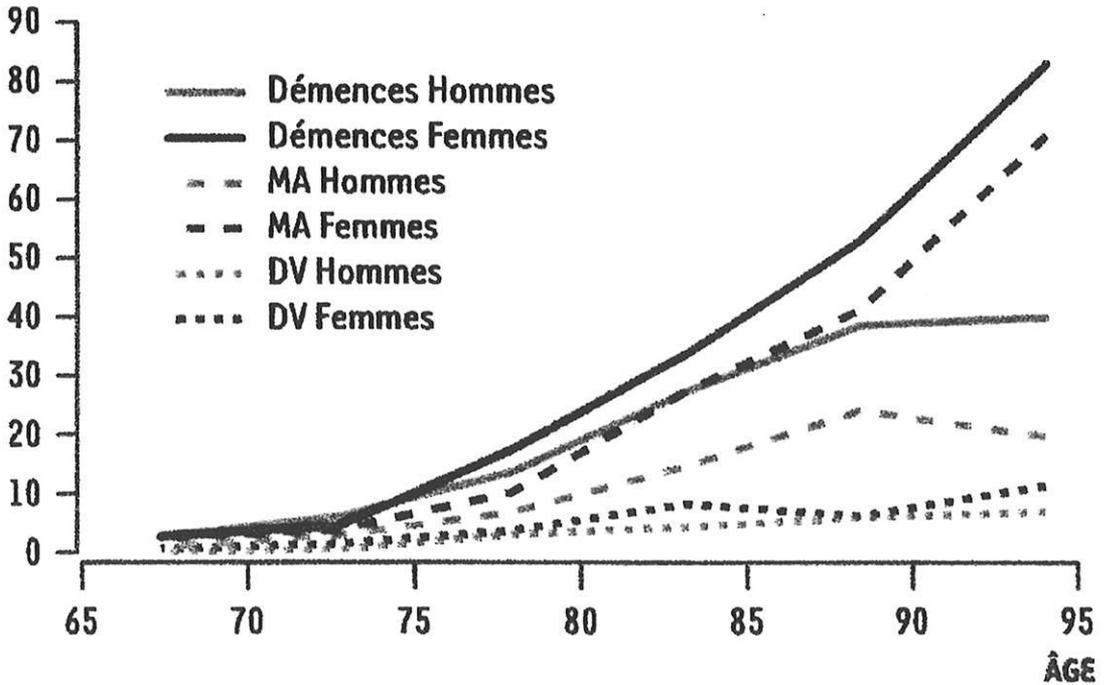


FIGURE 8 : Prévalence et incidence des démences, de la MA et des démences vasculaires selon l'âge. PA :personnes-années ; DV :démences vasculaires.[79]

## B. INTRICATION DE FACTEURS :

*Principalement génétiques ( présence de l'allèle E4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E) et vasculaires.*

Si l'on veut diminuer l'incidence de la MA il convient d'en identifier les différents facteurs de risque et d'en décrypter la pathogénie qui est complexe.

Les recherches menées sur la MA semblent établir que comme d'autres pathologies chroniques, elle serait multifactorielle, avec des causes d'ordre génétique mais aussi exogènes et notamment cardiovasculaires.

Il convient de bien individualiser les formes précoces qui sont attribuées à des mutations génétiques (moins de 5 % des cas), des formes sporadiques survenant plus tardivement après 65 ans et qui sont en rapport avec l'accumulation de facteurs de risques (APOE4, facteurs de risque vasculaire).

Plusieurs facteurs ont ainsi été individualisés :

### a) L'AGE :

C'est sans conteste le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer[80]. La prévalence et l'incidence de la MA augmentent de façon exponentielle avec l'âge (l'incidence double par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans); cependant toute personne âgée ne développera pas la maladie, ainsi un plateau semblerait être atteint à partir de 85-90 ans.

### b) LE SEXE :

La prévalence de la MA est ainsi plus élevée chez les femmes[50] et ce même en tenant compte de la moindre longévité masculine. Le risque relatif de développer la maladie pour une femme serait de 1.5 à 2 par rapport à un homme.

Dans l'étude Paquid, l'incidence de la MA était, avant 80 ans, plus élevée chez les hommes que chez les femmes, alors que c'est l'inverse après 80 ans. Des différences biologiques et hormonales (effet des oestrogènes) ainsi que socioculturelles pourrait expliquer ces variations inter sexuelles. L'espérance de vie, plus élevée chez les femmes, pourrait également modifier ces résultats. Il faut noter que dans certains pays comme les Etats-Unis où cet écart d'espérance de

vie entre hommes et femmes est moindre, l'incidence de la MA ne varie pas selon le sexe.

### **c) LES ANTECEDENTS FAMILIAUX : Facteurs génétiques**

Plusieurs études transversales, ont mis en évidence le risque accru de MA chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie[79]. Le risque de développer une MA est multiplié par trois lorsqu'un parent du premier degré a fait la maladie et par sept si plus d'un membre de la famille a été touché. Ceci suggère évidemment des anomalies d'ordre génétique. Deux mécanismes sont à individualiser (comme précisé dans l'épidémiologie)(Tableau 14) :

D'une part les anomalies génétiques à l'origine des formes familiales de la maladie (transmission autosomique dominante). Ces dernières représentent de 5 à 10% des MA et sont responsables des formes précoces de la maladie.

Trois types de mutations génétiques ont été identifiées :

-La première concerne le gène de l'APP situé sur le chromosome 21 (mutation dite « suédoise » et « london ») et a été découvert par Hardy. Cette mutation entraîne le dysmétabolisme du peptide A $\beta$  et une cascade de lésions qui s'en suit.

-La seconde correspond au codage de la Préséniline 1 sur le chromosome 14.

-La troisième code pour la Préséniline 2 sur le chromosome 1.

Ces deux dernières mutations favorisent, elles aussi, la surproduction pathogène du peptide A $\beta$  (dans sa fraction 42).

D'autre part, il existe une agrégation familiale, c'est à dire une accumulation de cas à l'intérieur d'une famille qui correspond plutôt à l'intervention de plusieurs gènes ( cas sporadiques de MA); on parlera alors plutôt de prédisposition.

Ainsi, la présence de certains allèles de ces gènes constitue alors un simple facteur de risque de faire la maladie, c'est le cas pour l'allèle  $\epsilon$ 4 de l'apolipoprotéine E ( Apo E)[129].

L'Apo E est une protéine normale de l'organisme, porteuse du cholestérol, qui joue un rôle trophique pour le cerveau. Elle est codée par trois allèles, E2 (pour 7% de la population), E3 (77%) et E4 (16%). Ce dernier (E4) est observé dans 45 à 50% des cas chez les patients atteints de la MA. Selon les études, les porteurs de

cet allèle auraient un risque 2 à 16 fois plus important de développer la MA (les porteurs ayant deux allèles E4 doublent encore le risque). Cet effet de l'Apo E tiendrait son rôle dans la régénération synaptique. Il s'agirait donc d'un gène de prédisposition qui pourrait permettre d'identifier certains sujets à risque.

Dans la méta-analyse publiée en 1997[25], le risque relatif de développer une MA selon la combinaison allélique du gène codant pour l'apolipoprotéine E a été évalué, en prenant comme référence les sujets homozygotes E3/E3. Ce risque chez les sujets de race caucasienne est de 3.2 pour les sujets E3/E4 et de 14.9 pour les homozygotes E4/E4, de 0.6 pour les E2/E2 ou E2/E3, et de 2.6 pour les E2/E4 (la présence de l'allèle E2 serait protectrice).

La présence de l'allèle E4 expliquerait donc la majorité des formes tardives et sporadiques de la MA, mais d'autres gènes sont suspectés de jouer un rôle comme celui de l' $\alpha$ 2-macroglobuline.

#### **d) LE NIVEAU D'EDUCATION[11 ;140]:**

Presque toutes les études semblent confirmer que l'on trouve une plus grande fréquence de la maladie chez les personnes ayant un plus faible niveau d'éducation[143]. Il pourrait s'agir d'un biais méthodologique s'expliquant par la plus grande facilité de ceux ayant un niveau plus élevé à passer les tests neuropsychologiques utilisés pour le dépistage de la maladie. Mais il existe une autre hypothèse, celle de la « réserve cognitive » qui consiste à penser que faire des études et avoir une activité intellectuelle riche favorise la multiplication des connexions synaptiques et donc facilite les facultés de compenser les dommages causés par la maladie du moins à son début. Deux types d'idées s'affrontent au sujet de cette hypothèse, une qui suppose que l'on dispose d'un capital synaptique plus important et qui va donc mettre plus de temps à disparaître, on l'appelle la « conception passive » ; l'autre mise sur la plasticité neuronale et donc fait référence aux mécanismes de compensation du cerveau qui serait plus apte à utiliser des stratégies cognitives alternatives. Des études en tomographie à émission de positons sont en faveur de cette dernière hypothèse en montrant que des personnes souffrant d'une forme légère de MA et effectuant des tâches mobilisant la mémoire auditivo-verbale activent plus d'aires cérébrales que les témoins[11].

Dans l'étude Paquid, c'est l'obtention ou non du certificat d'étude qui différencierait les sujets, ceux ne l'ayant pas obtenu présentant un risque accru de MA (Risque Relatif (RR)= 1.81) et de démence en général (RR= 1.83). Par ailleurs, la pratique d'activités de loisirs (voyages, bricolage, jardinage, tricot...) est associée à un risque moindre de MA[48]. La planification des tâches nécessaire à l'application de ces activités pourrait constituer un entraînement et retarder l'apparition de la maladie, à moins que l'absence de loisirs soit un signe très précoce de la MA.

### **e)AUTRES FACTEURS DE RISQUE :**

Il existe encore d'autres facteurs de risque mis en évidence par différentes études, mais qui sembleraient jouer un rôle mineur.

Ainsi on peut citer l'exposition à l'aluminium : la consommation d'eau potable contenant de l'aluminium augmenterait le risque de développer la MA. Cette relation serait fondée sur la neurotoxicité de l'aluminium[87;88].

Des résultats préliminaires de l'étude Paquid montrent qu'il existerait une association entre un taux élevé d'aluminium dans l'eau de boisson (>100µg/litre) et le risque accru de MA, avec un risque relatif de 2[134].

Les antécédents de traumatismes crâniens[92] sembleraient aussi prédisposer à développer cette pathologie. Cette association est très controversée et les études sont contradictoires. En outre certains auteurs ont mis en évidence une interaction avec le gène codant pour l'apolipoprotéine E, l'effet du traumatisme crânien (troubles cognitifs) étant majoré chez les porteurs de l'allèle E4. Les études Eurodem et Rotterdam n'ont par contre retrouvé aucune corrélation significative[99].

Une relation inverse entre le périmètre crânien et le risque accru de MA a été mis en évidence dans plusieurs études[55]. Une petite taille cérébrale a également été associée à un début plus précoce de la maladie[136].

La croissance de la boîte crânienne est maximale à la fin de la première année de la vie et dépend de la taille du cerveau à ce moment. Peut-être une population neuronale plus importante dans les cerveaux de plus grande taille tissant plus de connexions synaptiques, protégerait ou du moins retarderait le début de la MA.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissant par le biais d'une diminution des phénomènes d'inflammation, ont montré dans plusieurs études une réduction du risque de survenue de MA[26;71].

Des études sur l'hormonothérapie substitutive[61;108] ont montré que les femmes postménopausiques qui prennent des estrogènes courraient peut-être moins de risque[76;117]. Cette protection des estrogènes pourrait être expliquée par leurs effets à la fois neurotrophiques et neuroprotecteurs ainsi que par l'amélioration de la circulation cérébrale. Par ailleurs d'autres études indiquent que les femmes atteintes de la MA qui prennent une estrogénothérapie ne montrent aucun signe d'amélioration ; peut-être peut-on émettre l'hypothèse d'un bénéfice secondaire en rapport avec la protection acquise en ce qui concerne les pathologies cardiovasculaires encore faut-il que ce bénéfice qui semblait reconnu ne soit pas remis en cause ?

#### **f) LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES :**

Si dans les années 1980, les critères permettant de porter un diagnostic de MA probable excluaient toute pathologie vasculaire (les réservant aux démences dites « vasculaires »), un nombre croissant d'études plus récentes, soulignent l'interaction pouvant exister entre la MA et les maladies cérébrovasculaires[49;66;67] (notamment pour l'hypertension artérielle et l'athérosclérose). Il s'agit bien de deux pathologies différentes mais qui pourraient se potentialiser, puisque la MA survient à un âge auquel se produisent la plupart des accidents vasculaires cérébraux.

Ainsi une étude anatomopathologique menée chez des religieuses américaines a trouvé que sur 102 patientes démentes 61 remplissaient les critères histologiques de la MA, mais que l'expression clinique de la maladie était grandement tributaire de la survenue concomitante de lacunes sous-corticales : sur les 61 nonnes, 93% de celles ayant une ou plusieurs lacunes étaient démentes, contre 57% de celles ne présentant pas de lésions ischémiques ; pour un état donné d'avancement de la MA, l'intensité de la détérioration cognitive pourrait donc dépendre de la survenue ou non de lacunes[46;142].

Comme évoqué plus haut, la distinction classique entre MA et « démences vasculaires » apparaît donc de moins en moins pertinente et il semble que des facteurs de risque vasculaires jouent un rôle dans la MA.

Plusieurs grandes études ont ainsi mis en évidence le rôle important de facteurs vasculaires dans le développement des démences vasculaires mais aussi de type MA.

C'est le cas de l'étude de Rotterdam[135] et de SYST-EUR[49].

L'étude SYST-EUR, a cherché à démontrer l'impact d'un traitement efficace de l'hypertension artérielle systolique sur l'incidence des démences.

Cette étude sur l'hypertension a été faite contre placebo, les sujets recrutés devaient avoir plus de 60 ans et une hypertension artérielle systolique.

Le traitement actif était la nitrendipine, avec addition possible d'énalapril, d'hydrochlorothiazide, ou des deux drogues, pour atteindre une systolique inférieure ou égale à 150 mm Hg. Les fonctions cognitives étaient évaluées par le Mini Mental Test. Cet essai s'est déroulé de 1988 à 1997. Il a été interrompu en 1997 en raison d'une différence significative entre les deux groupes sur le critère principal d'évaluation, la survenue d'accidents vasculaires cérébraux.

En terme de résultats, par rapport au placebo (n :1180), le traitement actif (n :1238) a diminué de 50% l'incidence de la démence, passée de 7.7 à 3.8 cas pour 1000 patients années. Il est à noter une réduction conjointe de 40% des accidents vasculaires cérébraux et de 30% des complications cardiovasculaires. Ainsi, en traitant 1000 patients hypertendus pendant 5 ans, on peut prévoir que 19 cas de démences pourraient être prévenus.

Fait intéressant, cette réduction concernait aussi bien les démences de type MA que les démences vasculaires ou mixtes, ce qui jusqu'alors n'avait pas été clairement établi.

Deux hypothèses sont formulées par les auteurs : la première directement liée à la baisse de la pression artérielle. L'autre suggérant un effet propre des inhibiteurs calciques qui engendreraient un effet neuroprotecteur en bloquant les canaux calciques : le cerveau âgé perd sa capacité à réguler le calcium intracellulaire entraînant une cascade d'anomalies aboutissant à la mort cellulaire. Dans la MA, l'accumulation de protéine bêta amyloïde pourrait aggraver ces phénomènes.

Les facteurs vasculaires pourraient donc influencer le risque de MA, soit en agissant directement sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie,

soit en étant responsables de lésions cérébrales dont l'impact aurait un effet additif à celui des lésions de la MA, au moins en terme de manifestations cliniques.

Le diabète majorerait également d'un facteur 1.9 le risque de survenue d'une MA[116].

L'étude de Rotterdam est une étude prospective de cohorte à laquelle tous les résidents de Rotterdam et de sa banlieue âgés de plus de 55 ans ont été invités à participer entre 1993 et 1999. Après un interrogatoire à domicile, ils furent examinés au centre de référence deux fois par an. 7006 reçurent un questionnaire alimentaire détaillé. Finalement, 5395 questionnaires complets et jugés fiables furent retenus.

Ces personnes furent réexaminés en 1993-94 et 1997-9. Les cas de démence furent dépistés par des tests cognitifs courts (Mini Mental Status et Geriatric Mental Test) puis confirmés par un neurologue. Parallèlement la totalité de la cohorte fut surveillée par deux registres indépendants, permettant un taux de suivi de 99.7%, sur une durée moyenne de 6 ans.

Pendant cette période, l'incidence de la démence fut de 6.1/1000/an (197 cas), trois quart des cas étant attribués à une MA (146 cas), 15% (29 cas) à une démence vasculaire et le reste à d'autres causes (22 cas).

Ainsi, une consommation d'alcool légère à modérée de vin (de un à trois verres par jour) a été associée à une réduction de 42% du risque de développer tout type de démence et à une réduction de 70% du risque de démence vasculaire. La réduction était plus marquée chez les hommes et le type de boisson alcoolique consommée ne semblait pas impliqué dans l'association observée.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la relation inverse entre la consommation de un à trois verres de vin par jour et la démence[115].

Une hypothèse est que la consommation modérée d'alcool entraîne une réduction de l'incidence des pathologies cardiovasculaires. L'autre possibilité, serait que l'alcool agit directement sur les facultés cognitives en libérant l'acétylcholine dans l'hippocampe.

Cette étude a aussi étudié la consommation de tabac et les résultats rapportent un risque à peu près deux fois plus élevé de développer la MA chez les fumeurs[100], ceux ci étant en outre atteints plus tôt. Les ex-fumeurs seraient également légèrement plus à risque de même que les hommes par rapport aux femmes dans cette population.

D'autres études, obtenues à partir de cas-témoins et sujettes à de nombreux biais dans l'analyse des facteurs de démence, montraient au contraire un effet protecteur. L'explication proposée était que la nicotine contenue dans le tabac compensait le déficit cholinergique existant dans la MA en stimulant les récepteurs cholinergiques. Tout ceci a ensuite été infirmé par les études de cohorte prospectives en population.

Une autre étude cas témoins parue dans The Lancet en 2000[72] menée sur des patients de médecins généralistes anglais a été entreprise par des épidémiologistes américains.

Trois groupes de patients de plus de 50 ans ont été étudiés : un premier groupe comprenant tous les patients ayant reçu un hypolipémiant, un deuxième chez qui le diagnostic d'hyperlipidémie non traitée avait été porté et un troisième randomisé d'autres personnes. Les cas de démence ont été diagnostiqués et collectés puis appariés à quatre contrôles de cette population pris sur le sexe, l'âge, le cabinet médical, et la date du cas. 284 cas de démence ont été comparés à 1080 témoins : 13% des témoins avaient une hyperlipidémie non traitée, 11% étaient sous statines, 7% sous un autre hypolipémiant. Les 69% restant n'avaient pas de dyslipidémie, ou ne prenaient pas d'hypolipémiant. Le risque relatif (RR) de démence pour les sujets traités par statines était de 0.29, alors que le risque relatif pour les sujets traités par une autre classe de molécule ou non traités était non significatif (RR proche de 1). Les sujets de 50 ans chez qui des statines ont été prescrites avaient donc un risque inférieur de développer une démence par rapport aux sujets traités par une autre famille médicamenteuse. Malheureusement, cette étude ne distingue pas la maladie d'Alzheimer des autres démences.

En contrôlant mieux une hyperlipidémie ou encore une hypertension artérielle puisqu'elle semble jouer un rôle prépondérant (cf. étude SYST-EUR) pourrait-on réduire l'incidence de la MA ? C'est en tout cas ce que tendent à montrer les différentes études sus citées.

Or, parmi les différents facteurs de risque reconnus, un plus récemment identifié est en étroite corrélation avec l'hypertension artérielle, il s'agit de la microalbuminurie.

**Tableau 1. Critères du DSM-IV de la maladie d'Alzheimer (d'après American Psychiatric Association).[5]**

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

(1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).

(2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a) aphasie (perturbation du langage) ;

b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes) ;

c) agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) ;

d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

**B. les déficits cognitifs des critères A(1) et A(2) sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.**

**C. l'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.**

**D. les déficits cognitifs de critères A(1) et A(2) ne sont pas dus :**

(1) A d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale).

(2) A des affections générales pouvant entraîner une démence (hypothyroïdie, carence en vitamines B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH ...).

(3) A des affections induites par une substance.

**E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium .**

**F. la perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (trouble dépressif majeur, schizophrénie...).**

**Tableau 2. Critères du NINCDS-ADRDA (dits de McKhann et al)  
de la maladie d'Alzheimer.[96]**

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

- une démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par une échelle de type " mini mental status ", échelle de démence de Blessed ou autre confirmation ultérieurement par des tests neuropsychologiques appropriés
- des altérations portant sur au moins 2 fonctions cognitives ;
- une diminution progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives ;
- l'absence de trouble de la conscience ;
- un début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans, et une absence d'affections systémiques ou cérébrales qui pourraient, directement ou indirectement, être responsables d'altérations mnésiques ou de troubles cognitifs.

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

- la présence d'une aphasie, d'une apraxie, d'une agnosie ;
- une réduction des activités quotidiennes et des perturbations comportementales ;
- des antécédents familiaux de troubles similaires, surtout si une confirmation histologique a été apportée ;
- les résultats des examens paracliniques ;
- pas d'anomalie du LCR à l'examen usuel ;
- EEG normal ou présentant des altérations non spécifiques (ondes lentes) ;
- mise en évidence d'une atrophie cérébrale au scanner X, atrophie progressant sur plusieurs examens consécutifs.

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

- présence de plateaux dans la progression de la maladie ;
- symptômes associés de dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, exacerbation brutale de manifestations verbales, émotionnelles ou physiques, troubles sexuels, amaigrissement, anomalies neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...) ;

- crises épileptiques possibles à un stade avancé ;
- scanner normal pour l'âge.

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

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

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

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

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

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

**Tableau 3. Echelle d'autoévaluation des difficultés cognitives de Mac-Nair**  
**(traduction de L, Israël).[137]**

Voici une liste de phrases décrivant des troubles de l'attention ou de la mémoire que vous avez pu observer dans vos activités quotidiennes. Cette liste va vous permettre d'évaluer l'intensité des troubles que vous auriez pu constater ces derniers temps. En regard de chacune des affirmations suivantes indiquez la fréquence de survenue qui correspond le mieux à votre état en utilisant l'échelle de cotation : 4=très souvent, 3 = souvent, 2 = parfois, 1 = rarement, 0 = jamais.

1. Je me souviens difficilement des numéros de téléphone usuels.
2. Je pose des objets (lunettes, clés, portefeuille, porte-monnaie, papiers) et j'ai du mal à les retrouver.
3. Quand je suis interrompu dans une lecture j'ai du mal à retrouver où j'en étais.
4. Quand je vais faire des courses j'ai besoin d'une liste écrite pour éviter d'en oublier.
5. J'oublie des rendez-vous, des dates, des rangements.
6. J'oublie de rappeler quand on m'a téléphoné.
7. J'ai du mal à mettre une clé dans une serrure.
8. J'oublie en cours de route des courses que j'avais projetées de faire.
9. Il m'est difficile d'évoquer le nom des gens que je connais.
10. Il m'est difficile de fixer mon attention sur une tâche ou un travail.
11. J'ai des difficultés à raconter une émission que je viens de voir à la télévision.
12. J'ai du mal à exprimer ce que Je voudrais dire.
13. Je n'arrive pas à reconnaître des gens que je connais.
14. J'ai du mal à dire ce que j'ai sur le bout de la langue.
15. J'ai du mal à mettre un nom sur les objets.
16. Je comprends difficilement ce que je lis.
17. Je n'arrive pas à suivre la conversation des autres.
18. J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'aient été présentés.
19. Je perds le fil de mes idées en écoutant quelqu'un d'autre.
20. J'oublie les étapes d'une recette de cuisine que je connais bien et je suis obligé de la consulter de nouveau.

21. J'oublie quel jour de la semaine nous sommes.
22. J'oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de mes vêtements.
23. J'ai besoin de vérifier une fois ou deux si j'ai bien fermé la porte, coupé le gaz, etc.
24. Je fais des fautes en écrivant, en tapant à la machine ou en me servant d'une calculatrice.
25. Je ne peux pas fixer mon attention sur un sujet précis.
26. J'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois les consignes.
27. J'oublie des ingrédients quand je fais la cuisine.
28. J'ai des difficultés à manipuler des boutons, des fermetures éclair, des ciseaux, des capsules de bouteilles.
29. Je ne range pas mes vêtements à la bonne place.
30. J'ai du mal à coudre ou raccommoder
31. J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis.
32. J'oublie ce que les gens me disent tout de suite après.
33. Quand je marche ou me promène, j'oublie comment j'ai pu aller d'un point à un autre.
34. J'ai du mal à savoir si l'on m'a rendu correctement la monnaie.
35. J'oublie de payer mes notes, de déposer des chèques, de poster mon courrier.
36. Je dois faire les choses très lentement pour être sûr de bien les faire.
37. J'ai l'impression d'avoir la tête vide.
38. J'oublie quel jour du mois nous sommes.
39. J'ai du mal à utiliser des outils (marteau, pinces) pour de petites réparations domestiques.

TOTAL

#### **Tableau 4. Echelle de Blessed A (score de 0 à 28).[137]**

##### **1.Modifications dans la réalisation des activités quotidiennes( coté 1, 0.5 ou 0)**

- 1)Incapable d'accomplir des tâches quotidiennes
  - 2)Incapable de manipuler de petites sommes d'argent
  - 3)Incapable de se rappeler une petite liste de mots, par exemple en faisant les courses
  - 4)Incapable de se repérer dans son appartement
  - 5)Incapable de trouver son chemin dans des rues familières
  - 6)Incapable d'identifier son environnement (comme par exemple savoir s'il est à l'hôpital ou à la maison)
  - 7)Incapable de se rappeler les faits récents (par exemple les sorties récentes, les visites de parents ou d'amis, le menu de la veille)
  - 8)Tendance à vivre dans le passé
- TOTAL I

##### **2.Modifications des habitudes(coté de 0 à 3)**

###### **9)Alimentation :**

Mange proprement avec les couverts appropriés

Mange salement en n'utilisant que la cuillère

Mange avec les mains

Doit être nourri

###### **10)Habillage :**

S'habille sans aide

Parfois mal ajusté, mal boutonné

Erreurs et oublis fréquents dans la séquence d'habillage

Incapable de s'habiller seul

###### **11)Contrôle sphinctérien :**

Normal

Urine parfois au lit

Urine fréquemment au lit

Double incontinence

TOTAL II

**3.Modifications de la personnalité et du comportement (coté 0 ou 1 si inexistant)**

12)Augmentation de la rigidité mentale

13)Augmentation de l'égoïsme

14)Perte d'intérêt pour les sentiments d'autrui

15)Baisse de l'affectivité

16)Perte du contrôle émotionnel, comme par exemple  
susceptibilité et irritabilité excessives

17)Hilarité déplacée

18)Réponse émotionnelle diminuée

19)Inconduite sexuelle d'apparition récente

20)Abandon des distractions favorites

21)Perte des initiatives ou apathie croissante

22)Hyperactivité non justifiée

TOTAL III

TOTAL : I+II+III

Plus le score est élevé, plus le déficit est élevé.

**Tableau 5. Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL-Lawton) Sélection des 4 activités sensibles aux effets de la démence.[9]**

**Capacité à utiliser le téléphone**

0 Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.

1 Je compose un petit nombre de numéros bien connus

1 Je réponds au téléphone, mais je n'appelle pas

1 Je suis incapable d'utiliser le téléphone

**Capacité à utiliser les moyens de transport**

0 Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)

1 Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus

1 Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)

1 Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné

1 Je ne me déplace pas du tout

**Responsabilité pour la prise des médicaments**

0 Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire

1 Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance

1 Je suis incapable de les prendre moi-même

**Capacité à gérer son budget**

0 Je suis totalement, autonome (gérer le budget, faire les chèques, payer les factures...)

1 Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)

1 Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Un sujet est coté 1 pour chaque activité dès lors qu'il ne peut pas effectuer l'activité au plus haut degré d'autonomie. Le nombre d'incapacités est additionné pour aboutir à un score.

Score aux 4 IADL = Somme des items téléphone+ transport+ médicaments+ budget(score total de 0 à 4).Le score est pathologique si différent de 0.

**Tableau 6. Mini Mental State Examination de Folstein Version du Gréco  
(1998)[127]**

**NOM:**

**date :**

**Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.**

**ORIENTATION**

**Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?**

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

1. En quelle année sommes-nous ?
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 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 situé ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ici ?

**APPRENTISSAGE/ MEMOIRE**

**Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir. Je vous les demanderai tout à l'heure.**

11. cigare
12. fleur
13. porte

### **ATTENTION ET CALCUL**

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

14. 100-7(93)
15. 93-7(86)
16. 86-7(79)
17. 79-7(72)
18. 72-7(65)

**Pour tous les sujets qui ont obtenu le maximum de points, demander:  
"voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?": E D N O M.**

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.

### **RAPPEL**

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

19. cigare
20. fleur
21. porte

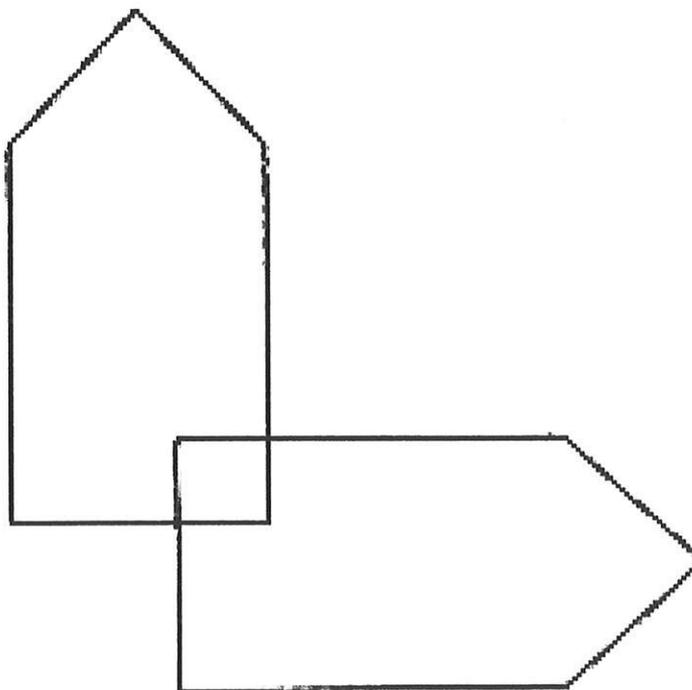
### **LANGAGE**

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?\*
23. Montrer une montre. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « pas de mais, de si, ni de et »\*\*\*
25. 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 : prenez cette feuille de papier avec la main droite,
26. pliez-la en deux,
27. et jetez la par terre »\*\*\*\*
28. Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet « Faites ce qui est écrit ».
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

### PRAXIES CONSTRUCTIVES

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



SCORE TOTAL (0 à 30).

**Tableau 7. Mini Mental State Examination de Folstein. Version du Gréco (1998). (Suite)[127]**

**CONSIGNES DE PASSATION ET DE COTATION VERSION CONSENSUELLE.  
GRECO 1998**

**Orientation**

- Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée en lui demandant « êtes-vous sûr ? »

- Les seules tolérances admises concernent :

pour la question n° 6 : lorsque le patient vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville (car le nom de l'hôpital de la ville peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve, ou du médecin.

pour la question n° 8 : lorsque le nom du département et de la région sont identiques (par exemple Nord), il faut alors demander « dans quel pays est situé ce département ? »

- Chaque réponse juste vaut 1 point.

- Si la réponse est fausse ou s'il n'y a pas de réponse, compter 0 point.

- Accorder 10 secondes pour chaque réponse.

**Apprentissage**

- Dire les 3 mots, un par seconde, face au malade en articulant bien.

- Accorder 20 secondes pour la réponse.

- Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.

- Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été bien enregistrés.

- Maximum : 6 essais.

**Attention et calcul**

Consigne : « Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête ».

Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction : « 100- 7, combien cela fait-il ? » et ensuite « Continuez ». On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte, c'est-à-dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente; ex :  $100-7=92$ , pas de point accordé;  $92 -7 = 85$ , le point est accordé.

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

- Lorsque le sujet ne peut effectuer les 5 soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers (« Pouvez-vous épeler le mot MONDE à l'envers, en commençant par la dernière lettre ») Toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers, pour le mettre en confiance.

- Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté (ex. : E D M O N = 2) mais ce score n'est pas comptabilisé dans le score total.

### **Rappel**

- Accorder 10 secondes pour répondre.
- Compter 1 point par réponse correcte.
- Aucune tolérance n'est admise, puisque l'encodage a été contrôlé lors de l'enregistrement.

### **Langage**

D'une façon générale : compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 secondes pour chaque réponse.

\* Il faut montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise

\*\* Aucune autre réponse que montre ou montre-bracelet n'est admise.

\*\*\* La phrase doit être prononcée à haute voix, bien distinctement, face au malade; ne compter 1 point que si la répétition est entièrement complète.

\*\*\*\* Compter 1 point par item correctement effectué. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne mais dire : « Faites ce que Je vous ai dit ».

\*\*\*\*\* Compter 1 point si la phrase comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

### **Praxies constructives**

Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

**Tableau 8. Opposition des caractéristiques des troubles de la mémoire bénins liés à l'âge et de ceux évoquant une MA.[137]**

|  | Oubli pathologique<br>( MA) | Oubli bénin<br>(vieillessement) |
|--|-----------------------------|---------------------------------|
| PLAINTE                                | Nulle ou faible             | Vive                            |
| RETENTISSEMENT                         | Important                   | Nul ou faible                   |
| REMEMORATION (après indices de rappel) | Mauvaise                    | Bonne                           |
| TESTS                                  | Perturbés                   | Normaux                         |
| ANXIETE/DEPRESSION                     | Fréquente                   | Rare                            |
| Autres Troubles Cognitifs              | Oui                         | Non                             |
| IMAGERIE                               | Atrophie plus fréquente     | Normale                         |

**Tableau 9. Critères diagnostiques de la démence à corps de Lewy, ou maladie à corps de Lewy diffus (d'après McKeith et al.).[94]**

**1. Déclin cognitif progressif retentissant sur la vie sociale et les activités courantes, avec une prédominance des troubles de l'attention, des perturbations des fonctions fronto-sous-corticales et visuo-spatiales. Les troubles de la mémoire ne sont pas forcément au premier plan dès le début mais sont évidents lors de l'évolution.**

**2. Présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :**

- a) fluctuation des aptitudes cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de l'état d'alerte
- b) hallucinations visuelles élaborées et récidivantes
- c) syndrome parkinsonien spontané

**3. Manifestations évocatrices du diagnostic :**

- a) chutes à répétition
- b) syncopes
- c) pertes de connaissance brèves
- d) hypersensibilité aux neuroleptiques
- e) hallucinations non visuelles

**4. Manifestations rendant le diagnostic moins probable :**

- a) signes neurologiques ou radiologiques d'AVC
- b) mise en évidence d'une autre cause organique de démence

**Tableau 10. Critères cliniques de démence frontotemporale (d'après The Lund and Manchester Group).[144]**

**1. Troubles du comportement**

- .Début insidieux et lente progression
- .Perte précoce de la « conscience personnelle » (mauvaise hygiène personnelle, laisser-aller vestimentaire)
- .Perte précoce des convenances sociales (manque de tact, actes délictueux tels que vols à l'étalage)
- .Signes précoces de désinhibition (sexuelle, verbale, jovialité inappropriée, impatience motrice)
- .Rigidité mentale
- .Hyperoralité (boulimie, consommation excessive d'alcool, exploration orale d'objets)
- .Comportements stéréotypés et persévératifs (déambulations, gestes répétitifs, ritualisations telles que collectionnisme, toilettage...)
- .Comportement d'utilisation (manipulation incessante des objets)
- .Distractibilité, impulsivité
- .Anosognosie précoce

**2. Symptômes affectifs**

- .Dépression, anxiété, exacerbation thymique, délire transitoire
- .Préoccupations hypochondriaques bizarres
- .Indifférence émotionnelle
- .Amimie (inertie, aspontanéité)

**3. Troubles du langage**

- .Réduction progressive du langage
- .Stéréotypies verbales
- .Echolalie et persévérations
- .Mutisme tardif

**4. Préservation de l'orientation spatiale et des praxies**

## **5. Signes physiques**

- .Réapparition précoce de réflexes archaïques (*grasping reflex*, réflexes de succion, de la moue)
- .Incontinence précoce
- .Akinésie, rigidité et tremblement tardifs
- .Pression artérielle basse et labile

## **6. Examens paracliniques**

- .EEG normal
- .Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en imagerie cérébrale .Disproportion entre la sévérité des troubles neuropsychologiques frontaux et la moindre intensité des troubles de la mémoire, du langage ou des fonctions visuo-spatiales

### **En faveur du diagnostic :**

- .Début avant l'âge de 65 ans
- .Histoire familiale
- .Paralysie bulbaire, faiblesse musculaire, amyotrophie, fasciculations (par atteinte du motoneurone).

**Tableau 11. Manifestations cliniques de la dégénérescence cortico-basale**  
**(d'après Riley et Lang).[132]**

**Signes d'atteinte des ganglions de la base**

Akinésie  
Rigidité extrapyramidale  
Dystonie d'un membre, plutôt distale  
Instabilité posturale, chutes  
Dyskinésies bucco-linguales

**Signes d'atteinte corticale**

Altération de la sensibilité d'origine corticale : phénomène de la main capricieuse  
Démence  
Apraxie  
Réapparition de réflexes archaïques, par libération frontale Aphasie

**Autres manifestations**

Tremblement postural ou d'action  
Hyperréflexie ostéotendineuse  
Troubles de l'oculomotricité  
Dysarthrie  
Myoclonies réflexes focales  
Signe de Babinski  
Atteinte de la motricité palpébrale  
Dysphagie

**Tableau 12. Prévalence des démences, de la MA et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (selon l'étude coopérative européenne).[79]**

| Age                          | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85-89 | 90 + |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Démences*                    |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 1.6   | 2.9   | 5.6   | 11.0  | 12.8  | 22.1 |
| Femmes(%)                    | 1.0   | 3.1   | 6.0   | 12.6  | 20.2  | 30.8 |
| Maladie d'Alzheimer          |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 0.6   | 1.5   | 1.8   | 6.3   | 8.8   | 17.7 |
| Femmes(%)                    | 0.7   | 2.3   | 4.3   | 8.4   | 14.2  | 23.6 |
| Démences vasculaires, mixtes |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 0.5   | 0.8   | 1.9   | 2.4   | 2.4   | 3.6  |
| Femmes(%)                    | 0.1   | 0.6   | 0.9   | 2.3   | 3.5   | 5.8  |

\*Dont MA.

**Tableau 13. Incidence des démences, de la MA et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (selon l'étude coopérative européenne).[79]**

| Age                          | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85-89 | 90 + |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Démences*                    |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 2.4   | 6.4   | 13.7  | 27.6  | 38.8  | 40.1 |
| Femmes(%)                    | 2.5   | 4.7   | 17.5  | 34.1  | 53.8  | 81.7 |
| Maladie d'Alzheimer          |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 0.9   | 3.0   | 6.9   | 14.8  | 24.2  | 20.0 |
| Femmes(%)                    | 2.2   | 3.8   | 10.3  | 27.3  | 41.5  | 69.7 |
| Démences vasculaires, mixtes |       |       |       |       |       |      |
| Hommes(%)                    | 1.2   | 1.6   | 3.9   | 8.3   | 6.2   | 10.9 |
| Femmes(%)                    | 0.3   | 0.8   | 3.2   | 4.5   | 6.1   | 7.0  |

\*Dont MA

**Tableau 14. Facteurs génétiques de la maladie d'Alzheimer (d'après Amouyel)[7].**

| Chromosome | Molécule correspondant au gène          | Proportion de MA dues à la mutation | Age de début | Tableau clinique  |
|------------|---|-------------------------------------|--------------|---|
| 21         | Protéine précurseur de l'amyloïde (APP) | 0.4 %                               | 45-60 ans    | MA familiale Autosomique Dominante et/ou Angiopathie amyloïde |
| 14         | Préséniline 1                           | 5.6 %                               | 35-60 ans    | MA familiale Autosomique dominante                            |
| 1          | Préséniline 2                           | 0.1 %                               | 35-60 ans    | MA familiale Autosomique dominante                            |
| 19         | ApoE forme E4                           | 65 %                                | >55 ans      | Risque supérieur de MA  |

## II LA MICROALBUMINURIE :

### 1) DEFINITION[45;52;62;108]

L'albumine plasmatique, est une protéine chargée négativement dont le rayon moléculaire est de 36 Å et le poids moléculaire 69 kilodaltons; dans des conditions normales, elle ne devrait pas traverser la membrane glomérulaire chargée aussi négativement.

La microalbuminurie (terme adopté en 1983 par Viberti)[77] n'est pas comme on pourrait le penser une albumine de micro poids moléculaire mais un dosage plus fin de l'albumine urinaire. Une micro albuminurie représente en fait une excrétion urinaire de faible quantité d'albumine (EUA), dépassant les valeurs des sujets normaux (20mg/24h) et inférieure à la macro albuminurie (>300mg/24h). Antérieurement lorsqu'on parlait de protéinurie, cela correspondait à des taux d'albuminurie supérieurs à 300mg/24h, seuil de détection des bandelettes réactives classiques.

Elle peut être définie en fonction de son excrétion quotidienne (30-300mg/24h) ou sur un recueil nocturne (20-200 µg/min)[61]. L'incertitude concernant un recueil correct des urines sur 24 heures a développé l'usage de l'utilisation du rapport albumine/créatinine urinaire[42] (2.5-25mg/mmol). La concentration d'albumine des urines du matin voire sur un échantillon recueilli au hasard est parfois utilisée en dépistage mais reste très imprécise et ne devrait plus avoir cours (30-300mg/l).

La microalbuminurie varie chez le sujet normal avec la position, l'exercice physique et la pression artérielle, mais ne dépasse pas physiologiquement 20 mg/24 h[45] ; elle est similaire dans les 2 sexes.

Ce seuil physiologique a été défini après suivi de groupes d'individus pour déterminer la valeur qui prédit la survenue d'un événement pathologique. On sait maintenant qu'elle prédit la survenue d'une néphropathie chez un diabétique de type 1 ou 2[108] , qu'elle peut apparaître dès les formes légères d'une hypertension artérielle[51;119;131;150]. D'une manière générale, il est admis que la microalbuminurie représente la manifestation rénale d'une dysfonction endothéliale généralisée et génétiquement transmise établissant ainsi un lien entre l'augmentation de l'EUA et l'élévation du risque cardio-vasculaire. Elle est d'ailleurs

maintenant considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire même chez les non diabétiques [37;58;63;152 ;153].

## 2) PHYSIOPATHOLOGIE

### A. RAPPEL GENERAL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA BARRIERE DE LA FILTRATION :[75]

Le glomérule est une microcirculation capillaire particulière (figure 2.1), caractérisée par une pression capillaire moyenne assez élevée, environ 40 mm Hg contre guère plus de 10 mm Hg dans les autres capillaires de l'organisme. La pression d'ultrafiltration nette n'est que de quelques mm Hg mais en raison d'un coefficient hydraulique extrêmement élevé, ceci permet d'assurer la filtration d'environ 180 litres par jour (120 ml/min). Anatomiquement, le glomérule est constitué de plusieurs pelotons vasculaires, encore appelés floculus faisant suite à une division de l'artériole préglomérulaire afférente. Ces floculus enchâssés dans la chambre urinaire se résolvent eux même en une artériole postglomérulaire dite efférente.

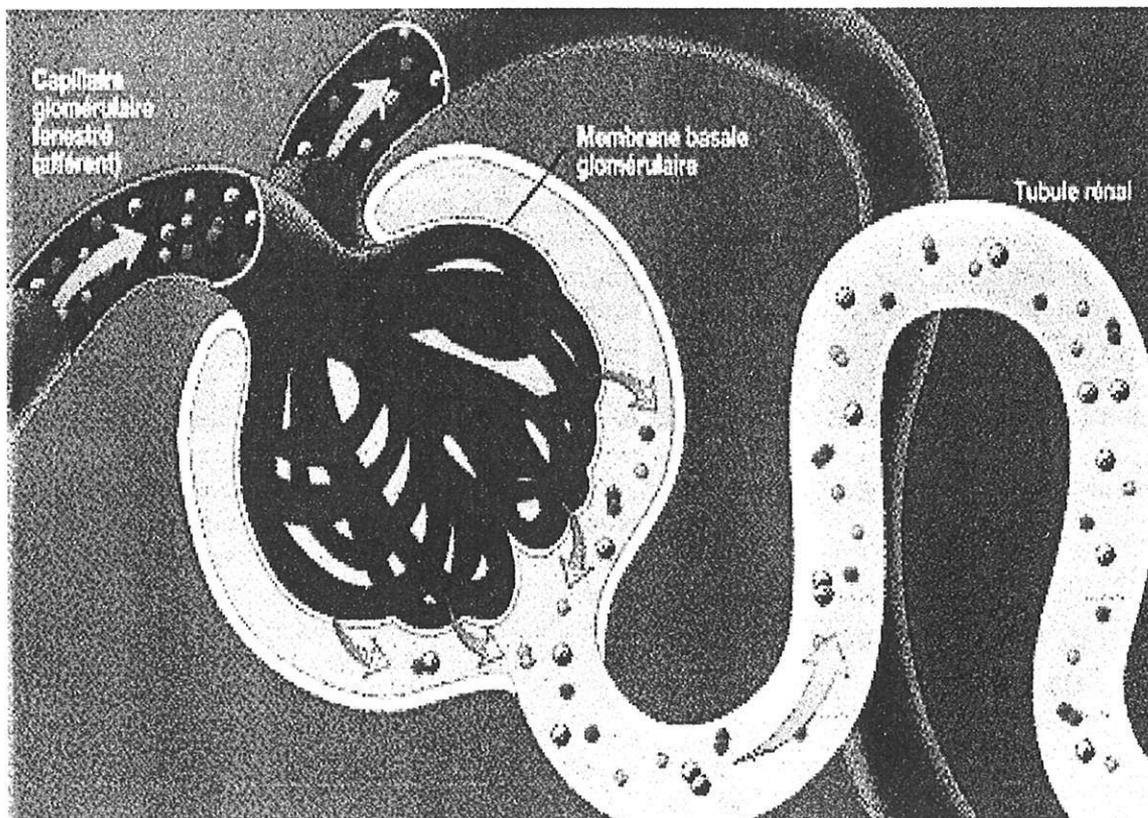


Figure 2.1 : Schéma de la filtration glomérulaire[75].

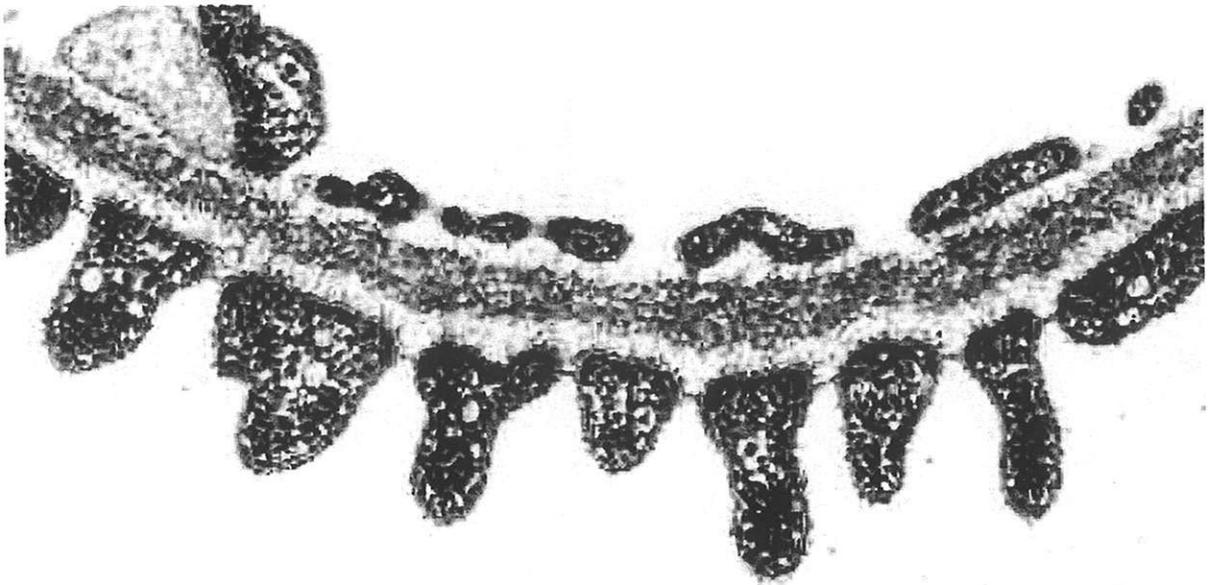
La barrière de filtration glomérulaire (figure 2.2) a comme fonction essentielle d'assurer la haute perméabilité à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire et en même temps d'assurer une restriction sélective au passage des molécules de poids moléculaire plus important, au-delà de 60 kilodaltons (KD), ainsi qu'aux éléments figurés. La restriction au passage des macromolécules est définie en physiologie par le terme «hindrance» .

Sur un plan fonctionnel et anatomique, la barrière de filtration entre la lumière capillaire tubulaire et l'urine primitive de la capsule de Bowman est définie par trois couches successives de dedans en dehors :

Première couche : L' endothélium capillaire glomérulaire largement fenestré qui n'assure aucune restriction de taille.

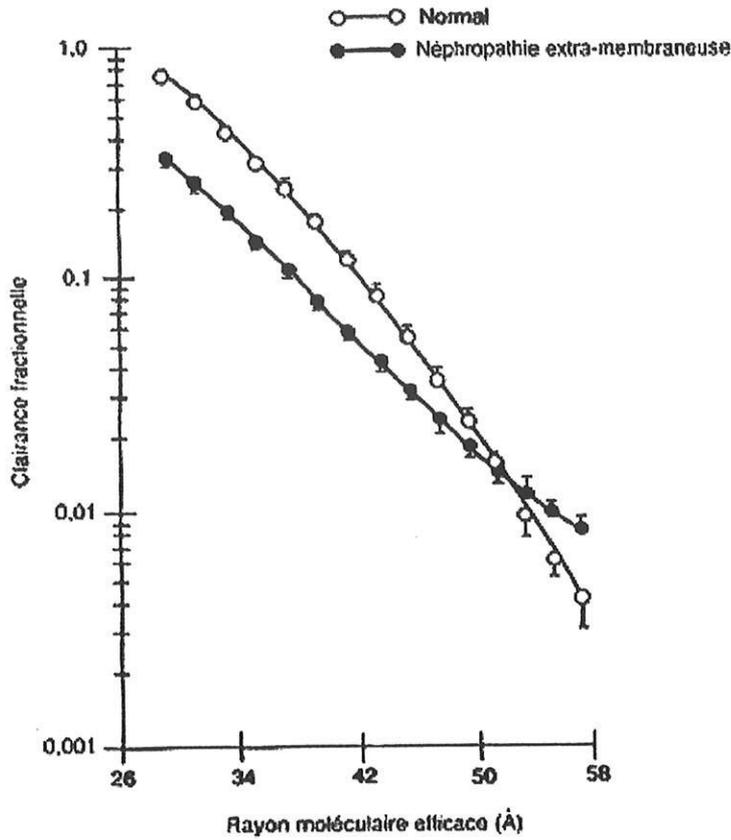
Deuxième couche : La membrane basale glomérulaire : assemblage complexe (maillage) de glycoprotéines. La subdivision classique en 3 couches: lamina rara, interna, externa, résulte d'artefacts de microscopie électronique. Cette matrice est perforée de pores d'environ 40 nanomètres de rayon. La membrane basale assure environ 30 % de la restriction de passage de taille. Sa composition chimique riche en glycoprotéines anioniques assure une partie importante de la restriction au passage de charge.

Troisième couche : Les cellules épithéliales ou podocytes recouvrent le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Ces cellules fortement différenciées étendent des pieds ou pédicelles, eux-mêmes à l'origine d'interdigitations extrêmement fines, entrecroisées entre-elles et qui recouvrent complètement l'ensemble de la membrane basale glomérulaire. Chaque interdigitation est recouverte d'un diaphragme de fente, lui-même perforé par des pores rectangulaires d'environ 60x40 nanomètres. Cette couche épithéliale assure l'ensemble de la restriction au passage de taille empêchant notamment le passage de protéines de poids supérieur à 60 KD. Les pédicelles sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction au passage de charge. Outre leur rôle dans l'hindrance aux macromolécules, les podocytes assurent une fonction très importante de maintien de l'architecture normale des floculus.



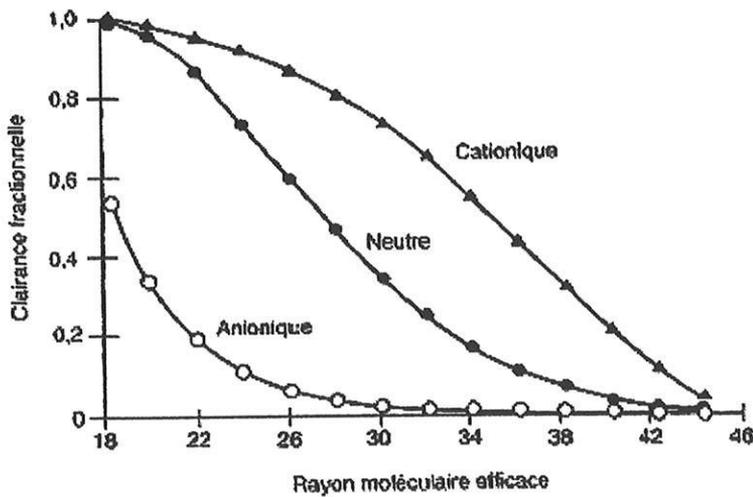
**Figure 2.2 :** La barrière de filtration[75].

L'ensemble de ces éléments constituant la paroi capillaire est recouvert par une structure glycoprotéique complexe mais chargée négativement (revêtement polyanionique). Le passage des molécules de poids moléculaire (PM) et donc d'encombrement stérique progressivement croissant, est restreint en conséquence et la concentration de ces molécules dans l'ultrafiltrat décroît progressivement avec leur taille (figure2.3).



**FIGURE 2.3 :**Clairance des molécules en fonction de leur taille[75].

En plus du poids moléculaire, la charge électrique nette (figure2.4) influence la filtration glomérulaire des macromolécules.



**FIGURE 2.4 :**Clairance des molécules en fonction de leur charge et de leur taille[75].

Pour un poids moléculaire identique, la filtration des molécules anioniques est ralentie et celle des cations facilitée par rapport à une macromolécule neutre. La

perte des charges négatives constituant la barrière capillaire glomérulaire peut entraîner une filtration accrue de polyanion telle que l'albumine. C'est le cas au cours d'une maladie glomérulaire dite "à lésions glomérulaires minimes".

Normalement la barrière de filtration glomérulaire est extrêmement efficace puisqu'elle empêche pratiquement tout le passage des protéines de poids moléculaire supérieure à 60 KD . Ainsi pour l'albumine, une protéine chargée négativement d'environ 60 KD, la concentration d'albumine dans l'urine primitive est inférieure à 5 mg/l contre 40 g/l dans le plasma. Malgré cette concentration extrêmement faible dans l'urine primitive et compte tenu d'une ultrafiltration importante de 180 litres par jour, la quantité d'albumine passant le filtre glomérulaire est d'environ 1 g par jour. Cette albumine présente dans l'urine primitive n'apparaît cependant pas dans l'urine définitive en raison d'une réabsorption tubulaire très intense à plus de 99 % au niveau du tube contourné proximal[22]. Cette réabsorption fait appel à différents processus : endocytose, puis catabolisme intracellulaire. Tous ces processus sont saturables.

### B.PATHOLOGIE ET PROTEINURIES :

Dans certains cas, la barrière glomérulaire est altérée et laisse passer des macromolécules dont des protéines, on parle alors de protéinurie (>150mg/jour).

#### **a)protéinurie de surcharge :**

Protéines de faible poids moléculaire (20 à 30 KD), libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, librement filtrées par le glomérule mais insuffisamment réabsorbées (saturation du tubule proximal). C'est le cas dans le myélome à chaînes légères, dans les leucémies myélomonocytaires (lysozyme) et au cours des rbdomyolyses (myoglobine).

#### **b)protéinuries tubulaires :**

Protéines de faible poids(20 KD) ,en faible abondance et en rapport avec une lésion du tube proximal.

#### **c)protéinuries d'hyperperméabilité :**

Protéinurie liée parfois à la perte du revêtement polyanionique où l'albumine passe la barrière glomérulaire en raison de la disparition des répulsions

électrostatiques ; on observe alors des anomalies des podocytes : lésions glomérulaires minimales en microscopie électronique.

Le plus souvent il s'agit d'une destruction physique de la barrière glomérulaire. C'est le cas dans les glomérulonéphrites.

#### **d)protéinuries hémodynamiques :**

D'abondance variable, souvent transitoire ou intermittente, cette protéinurie s'observe lors de circonstances s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II et/ou d'une augmentation de la pression veineuse centrale telles que l'insuffisance cardiaque, la fièvre, les convulsions, l'exercice physique intense et la protéinurie orthostatique.

#### **C .Facteurs influençant l' excrétion urinaire d'albumine(EUA) :**

Plusieurs facteurs contrôlent donc l'EUA [27]:

- la différence de pression régnant dans les capillaires et dans la chambre glomérulaire (facteurs hémodynamiques)
- la membrane glomérulaire proprement dite.

Ainsi, l'albumine peut résulter soit d'un passage trans-glomérulaire augmenté, dépassant la capacité de réabsorption tubulaire proximale, soit d'une diminution de la réabsorption tubulaire, soit des deux mécanismes à la fois. Le défaut de réabsorption tubulaire peut être analysé par la mesure de l'excrétion urinaire de la  $\beta_2$  microglobuline[125]. Cette protéine de faible poids moléculaire (11.8 KD) est filtrée par le glomérule et réabsorbée dans les tubules proximaux ; l'augmentation de son excrétion reflète un défaut de réabsorption tubulaire .Ainsi, la protéinurie glomérulaire est caractérisée par une excrétion élevée d'albumine avec une excrétion normale de  $\beta_2$  ; par contre, la protéinurie tubulaire se traduit par une albuminurie quasi normale et une excrétion de  $\beta_2$  élevée[125].

Dans l'hypertension artérielle essentielle la micro albumine est généralement d'origine glomérulaire, le facteur principal étant une augmentation de la pression intra-glomérulaire liée soit à l'élévation de la pression systémique et de la pression hydrostatique soit à une élévation des résistances artériolaires efférentes et à l'augmentation de la fraction filtrée[45;86].

Dans le diabète, la perméabilité de la membrane glomérulaire est augmentée, la néphropathie diabétique est une néphropathie glomérulaire. En fait,

l'hyperglycémie est responsable de la glycosylation de différentes protéines dont celles de la membrane glomérulaire ; cette glycosylation entraîne une augmentation de la charge cationique et une diminution relative de la charge anionique ce qui modifie le passage transmembranaire. Par ailleurs le diabète et l'hyperglycémie entraînent précocement une vasodilatation rénale à l'origine d'une hyperfiltration glomérulaire associée à une augmentation de la pression capillaire du glomérule. Cette dernière interagit avec les effets structuraux de la glycation et induit des modifications morphologiques glomérulaires comme la prolifération mésangiale et l'épaississement de la membrane basale.

D'une manière générale, l'EUA est principalement liée à des modifications hémodynamiques (ces dernières étant d'ailleurs la cible des traitements proposés pour intervenir sur l'évolution de la néphropathie diabétique) et l'augmentation de la pression hydrostatique semble être le facteur dominant.

Une théorie hémodynamique de la physiopathologie de la microalbuminurie[68] a ainsi pu être développée : l'augmentation de la pression artérielle et la baisse de résistance de l'artériole afférente du glomérule tendent à augmenter le flux plasmatique rénal, ce qui facilite le passage trans-membranaire par une augmentation de la pression intraglomérulaire. L'accumulation d'albumine au niveau de la paroi artériolaire et du mésangium entraîne une glomérulosclérose [150]. Le débit sanguin sera dévié vers les glomérules sains aggravant, alors pour eux l'hyper débit et donc l'hyperpression intraglomérulaire[28].

### **3) METHODES DE MESURE**

Plusieurs méthodes de mesure de la micro-albuminurie peuvent être employées: la méthode immunonéphélométrique[84] (la plus utilisée), la néphélométrie ou Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ou encore la méthode radioimmunologique[102] (méthode de référence) qui semble présenter la meilleure sensibilité mais qui est la plus délicate (manipulation de radioéléments).

Désormais, il existe aussi des kits de dosage par bandelettes réactives qui présentent des résultats cohérents (Microbumintest® dont la valeur prédictive positive est de 76.3% par rapport à la méthode immuno-néphélométrique[21]).

La recherche de la microalbuminurie peut donc être effectuée soit sur la totalité des urines de 24 heures (technique de référence), soit sur les urines de la nuit (moins sensible, le débit de protéine étant plus bas la nuit à cause du clinostatisme), soit enfin, en effectuant le rapport albuminurie/créatininurie (de préférence sur un échantillon du matin) qui est une méthode plus pratique (valable pour le dépistage initial mais plus imprécise).

Les variations jour/nuit[15] sont dues principalement aux modifications diurnes, les raisons principales étant l'hydratation[149], l'exercice physique[107], la pression artérielle[106;114] et le contrôle glycémique.

#### 4)MICROALBUMINURIE: MARQUEUR DU RISQUE CARDIO VASCULAIRE

Comme cela est évoqué plus haut, la microalbuminurie est principalement mesurée en clinique dans le cadre du suivi du diabète de type 1 et de type 2 et dans une moindre mesure dans le suivi de l'HTA.

De nouvelles études ont montré que sa présence était également constatée dans un grand nombre d'autres pathologies cardiovasculaires.

##### A. LE DIABETE

Dans le diabète, elle est l'anomalie la plus précoce[105] qui préfigure l'évolution vers la néphropathie diabétique[73] première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Cette augmentation de l'EUA précède le développement d'une véritable protéinurie (>300mg/jour). Le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et la survenue de la protéinurie est d'environ 5 ans et on compte ensuite encore de 3 à 8 ans pour en arriver à l'insuffisance rénale terminale.

Ainsi 20 à 40% des sujets diabétiques de type 1 développent une néphropathie diabétique. A la différence des diabétiques de type 1, les diabétiques de type 2 ont une prévalence plus importante (10 à 25 %) de microalbuminurie et d'hypertension artérielle présentes d'emblée lorsque le diabète est identifié pour la première fois. Cette différence est attribuée aux effets de périodes d'hyperglycémie asymptomatiques plus longues sans diagnostic formel de diabète et donc sans traitement .

Dans le type 2, elle reflète également une prédisposition à développer une néphropathie de même qu'il s'agit aussi d'un marqueur très puissant de prédiction d'une maladie cardiovasculaire généralisée.

Ainsi, Mogensen a montré que la microalbuminurie est un facteur prédictif de néphropathie clinique[83], et un facteur pronostique indépendant de mortalité précoce chez les diabétiques[108].

Marre et al. ont montré que la microalbuminurie, ainsi que la réduction de la fonction rénale, sont réversibles par la réduction de la pression artérielle chez les diabétiques normotendus[83].

Qu'en est-il chez les non diabétiques ? Cette anomalie de l'EUA existe t'elle aussi dans d'autres tranches de la population et a t-elle le même degré de prédiction en terme de pathologie cardiovasculaire ?

En cherchant à mesurer l'excrétion urinaire d'albumine dans la population générale, il a été montré que dès les taux définissant classiquement une microalbuminurie (soit à minima) on peut associer des facteurs de risque cardiovasculaires connus .

Ainsi dans une étude menée par Janssen[63] comportant 40619 patients âgés de 28 à 75 ans chez qui on a dosé l'EUA et qui ont répondu ensuite à un questionnaire sur leurs facteurs de risque cardiovasculaire, l'hypertension, le diabète mais aussi le tabagisme étaient associés à une microalbuminurie (dès les plus bas seuils notamment pour le tabac).

Beaucoup d'autres études vont dans le même sens et d'autres travaux ont confirmé que la microalbuminurie constitue un marqueur du risque cardiovasculaire aussi chez des patients non diabétiques.[37;58;152;153]

## B. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Dans l'hypertension artérielle une atteinte infra clinique peut être détectée par la mesure de la microalbuminurie trouvée chez environ 15-25% des hypertendus jamais traités[68;103;131]. Cette excrétion anormale peut apparaître dès les formes légères de la maladie[51;118], elle est proportionnelle au niveau tensionnel et peut être réversible ou pas (risque accru de néphropathie organique) après normalisation de la pression artérielle systémique[44;122]. Ainsi en cas d'hypertension prolongée et insuffisamment contrôlée, cette microalbuminurie pourrait aboutir à une macroalbuminurie et à des lésions rénales irréversibles.

Dans l'HTA sévère, une microalbuminurie élevée est notée [68;119;131;150] et connaissant le rapport entre élévation importante, sévérité de l'HTA et atteinte des organes cibles[86] celle ci pourrait être le témoin d'un risque encore accru.

Enfin, un traitement antihypertenseur efficace normalise généralement l'EUA chez les hypertendus[12;44]. Cette normalisation semble équivalente quelle que soit la classe de médicament utilisé[44;85;138]. Ainsi Erley et al.[44] ont montré un effet similaire sur la baisse de la PA et de la réduction de la microalbuminurie pour les 4

classes de molécules :félodipine (inhibiteur calcique), métoprolol (bêta-bloquant), ramipril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) et doxazosin (alpha-bloquant).

En clinique, la recherche de la microalbuminurie chez les hypertendus permet d'apprécier le retentissement rénal mais aussi systémique[123] de l'HTA sur les autres organes cibles tel que le cœur (rapport HVG et microalbuminurie) [118].

Dans l'HTA, la microalbuminurie est souvent associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Elle représente une conséquence de l'état vasculaire plus qu'un facteur pronostic en elle-même.

### C. L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) représente un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et supplémentaire chez les hypertendus[74]. Bérut et al.[14] ont ainsi décrit une corrélation entre la microalbuminurie et l'HVG électrique chez les hypertendus. Redon et al.[131] ont confirmé par une analyse des régressions multiples la relation linéaire entre microalbuminurie d'une part, et la PA diastolique / l'index de masse du ventricule gauche d'autre part, chez les patients présentant une hypertension essentielle permanente .

### D. LA RETINOPATHIE HYPERTENSIVE

Biesenbach et al.[16] ont analysé des patients porteurs d'une HTA mal contrôlée (84 patients). 39 avaient une microalbuminurie moyenne de 66+/-33mg/24h. Après trois jours de traitement antihypertenseur intensif et efficace, ils ont observé une baisse de l'excrétion urinaire de l'albumine à 44+/-28mg/24h. 12 patients présentaient une microalbuminurie normale, les 27 autres gardant une EUA élevée. Chez ces 27 malades, une rétinopathie hypertensive était notée dans 85% des cas, alors qu'elle n'était retrouvée que chez 23% des patients ayant une microalbuminurie réversible. De plus une coronaropathie ischémique était notée chez 29% du groupe où la microalbuminurie était irréversible et chez 11% des « normoalbuminuriques ». Les hypertendus ayant une microalbuminurie persistante après 3 jours de traitement efficace présentaient donc une incidence plus élevée de rétinopathie et d'atteinte vasculaire que les patients ayant une microalbuminurie réversible. Les anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine apparaissent donc

avant les lésions de rétinopathie et cette étude reflète bien l'affection endothéliale généralisée dont la microalbuminurie peut-être le témoin précoce.

### E. DYSLIPIDEMIE

Redon et al.[130] ont montré que les hypertendus microalbuminuriques présentent une fréquence élevée d'hypertriglycémie et d'augmentation des apolipoprotéines de type B. Min et al.[103] ont eux noté une baisse du HDL cholestérol chez cette même catégorie de patients.

Une autre étude menée par Bigazzi et al.[17] et réalisée chez les hypertendus « sodium sensibles » a montré une EUA significativement plus élevée que chez les hypertendus « sodium résistants » avec des concentrations de LDL cholestérol et de Lp(a) plus élevés et de HDL cholestérol plus bas chez les « sodium sensibles » que chez les « sodium résistant ».

Les hypertendus « sodium sensibles » présenteraient donc une réponse hypertensive augmentée, une microalbuminurie élevée et des concentrations de lipoprotéines athérogènes plus importants.

### F. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

Une étude menée à l'université de Portland par Beamer et al.[110] et portant sur 186 patients de moyenne d'âge de 65 ans a montré que la microalbuminurie était 3 fois plus fréquente chez les patients ayant présenté un AVC récent (29%) que chez ceux présentant les facteurs de risque d'AVC (10%) et était indétectable chez les témoins. Elle concluait à une fréquente association des atteintes neurovasculaires et de la microalbuminurie. Ces données suggèrent la pertinence future de l'utilisation de la microalbuminurie comme marqueur du risque d'AVC.

## G. INFARCTUS DU MYOCARDE

Une étude prospective a été menée en Italie[53] portant sur 309 patients âgés de 66,6+/-12,5 ans ayant été hospitalisés pour un infarctus du myocarde. 147 de ces patients étaient hypertendus. 44% des hypertendus et 43% des sujets normotendus avaient une microalbuminurie positive le premier jour de leur hospitalisation, le troisième jour, il n'étaient plus respectivement que de 25 et 29%. 22 patients décédèrent au cours de la prise en charge hospitalière.

Les patients furent divisés en quatre groupes : hypertendus, normotendus, EUA +, EUA-. La mortalité chez ceux combinant HTA et EUA+ fut supérieure à celle des autres groupes ( $P < 0.0001$ ).

Ces résultats mirent donc en évidence que l'association de l'hypertension artérielle et de la microalbuminurie était corrélée à un plus fort risque de mortalité chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde, indépendamment des autres facteurs de risque.

## **5)MICROALBUMINURIE ET VIEILLISSEMENT**

### **A. Modifications structurales et fonctionnelles :**

#### **a)Vieillessement du glomérule rénal :**

Le nombre des glomérules fonctionnels diminue avec l'âge parallèlement à une hypertrophie compensatrice mais insuffisante des glomérules restants. Il y a donc une diminution de la clearance de la créatinine moyenne. Macroscopiquement, il existe une diminution de taille et de poids des reins. Microscopiquement, le nombre de glomérules diminue ainsi de 30 à 50 pour cent, et un glomérule sur dix serait scléreux à l'âge de 80 ans contre un sur 100 chez le sujet jeune ; la membrane glomérulaire augmente également d'épaisseur et devient plus perméable.

#### **b)Vieillessement des fonctions tubulaires :**

Le nombre de tubules rénaux diminue avec l'âge, les tubules proximaux voient leur volume et leur longueur diminuer, les tubules distaux développent des diverticules. Cette atrophie tubulaire s'accompagne d'une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale.

Physiologiquement on constate une altération des métabolismes sodé, potassique et acido-basique. La répartition du stock de sodium se modifie ; elle augmente dans les cellules tubulaires du fait de l'altération de la pompe Na-K-ATPase. Le stock de potassium diminue avec l'âge à cause de la diminution des apports et de la fonte musculaire. L'état acido-basique est lui bien conservé en situation basale.

#### **c)Atteintes interstitielles :**

Il existe une infiltration lympho-plasmocytaire de la médullaire rénale, suivie de fibrose interstitielle puis une atteinte tubulaire responsable d'atrophie corticale.

Toutes ces modifications structurales au niveau du rein âgé sont associées à des variations du profil hémodynamique rénal commençant vers 30-40 ans (600ml par

minute) et se traduisant par une diminution du flux plasmatique rénal qui s'accélère après l'âge de 60 ans.

### B. Filtration glomérulaire :

Elle diminue également avec l'âge. ROWE et COLL (1976) ont montré une baisse fortement significative de la clearance de la créatinine avec l'âge, ces résultats s'accompagnant d'une augmentation moins évidente du taux de créatinine sérique du fait de la perte de masse maigre moyenne accompagnant le vieillissement.

Il faut souligner cependant une très grande hétérogénéité du vieillissement rénal, certains sujets conservent une clearance normale ou ont une diminution modérée (clearance entre 30 et 60 ml/min) alors que d'autres présentent une insuffisance rénale chronique avec une clearance inférieure à 30 ml/min.

### C. Homéostasie hydroélectrique :

#### **a) Concentration :**

ROWE a observé que la redistribution du flux sanguin rénal de la corticale vers la médullaire est responsable de la perte du gradient osmotique médullaire nécessaire pour une réabsorption correcte de l'eau au niveau du tube collecteur.

#### **b) Dilution :**

La clearance de l'eau libre diminue avec la filtration glomérulaire.

### **c) Métabolisme du sel :**

En cas de restriction sodée le nouvel équilibre est plus long à atteindre et la perte urinaire de sodium est significativement plus importante. Cette réponse retardée résulte de la réduction néphronique et de la redistribution du flux plasmatique rénal de la corticale vers la médullaire et de désordre au niveau du système rénine-aldostérone.

### **D. Microalbuminurie et mortalité chez la personne âgée :**

La présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie chez la personne âgée est loin d'être systématique et témoigne donc plus d'une atteinte rénale liée à la pathologie elle-même et non pas à l'âge. Si elle est plus fréquente en vieillissant c'est que la pathologie d'une manière générale est plus fréquente avec l'âge (diabète, HTA, myélome, infections urinaires).

Pour finir, Mogensen et Jorgensen ont établi la valeur prédictive de la microalbuminurie en terme de mortalité précoce dans la population âgée[36;37]. Cette étude a été menée chez 216 sujets âgés de 60 à 74 ans chez qui un dosage de la microalbuminurie a été effectué (excrétion urinaire médiane de 7.52µg/min). Ces patients furent suivis 83 mois. 31 patients décédèrent principalement de maladies cardiovasculaires. Parmi eux 8 avaient un taux inférieur à la médiane alors que les 23 autres étaient au dessus ( $p=0.0078$ ). Le taux médian d'albumine chez les sujets décédés était de 15µg/min. Cette étude concluait donc à une association entre l'excrétion urinaire d'albumine et la mortalité chez les personnes âgées, de la même façon que cette association existe chez la population diabétique.

Au total, la microalbuminurie, plus qu'un simple outil de suivi d'un diabète (prédiction d'une néphropathie) ou d'une hypertension artérielle, représente en fait la manifestation d'une affection endothéliale plus généralisée.

Elle est aujourd'hui reconnue comme marqueur à part entière du risque cardiovasculaire même chez les non diabétiques et aussi bien dans les macroangiopathies (IDM, AVC) que dans les microangiopathies (rétinopathie).

Alors que parmi les différents facteurs de risque de maladie d'Alzheimer, les pathologies vasculaires semblent tenir une place de plus en plus importante, il est licite de se demander si la microalbuminurie ne pourrait pas être utilisée comme marqueur précoce des démences qui pourrait tout particulièrement être intéressant pour distinguer les étiologies vasculaires de celles du type Alzheimer.

### **III MATERIEL ET METHODE**

#### **1)BUT**

le but de cette étude préliminaire est de déterminer s'il existe un lien entre l'excrétion urinaire d'albumine et les différents types de démence chez les sujets âgés et notamment dans le cas des démences vasculaires et celles de type Alzheimer.

Il s'agit d'une étude de type transversale.

#### **2)PATIENTS**

Les patients sélectionnés sont des sujets hospitalisés pour explorations de troubles de la mémoire en hôpital de jour Gériatrique du département de gériatrie clinique du CHU de Limoges. Cette étude a été menée sur six mois et a regroupé 104 patients (42 hommes et 62 femmes) chez qui un dosage de la microalbuminurie a été effectué.

L'âge moyen de cette population était de 78,9 +/-9,8 ans.

Différents critères biologiques et cliniques ont été étudiés et récoltés.

Sur le plan clinique :

L'âge, le sexe, la présence d'antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, d'un autre facteur de risque cardiovasculaire ou d'une autre pathologie (rénale, néoplasique, inflammatoire, dépression), le poids et le type de démence.

Sur le plan biologique :

Afin d'éliminer d'autres pathologies pouvant être à l'origine d'albuminurie pathologique, un bilan hépatique (TGO,TGP, phosphatases alcalines), la CRP, l'albuminémie, la glycémie à jeun, la TSH et une numération sanguine étaient systématiquement prélevés. Concernant le diagnostic étiologique de démence, les concentrations de Vitamine B12 et d'Acide folique ont été également mesurées.

Dans le cadre de l'étude ont été dosés : le cholestérol total, les concentrations d'Apolipoprotéines A1et B, la créatininémie, créatininurie et la microalbuminurie sur échantillon d'urines.

Parmi cette population 69 patients ont pu être retenus après élimination :

- des patients dont le diagnostic de démence a été éliminé (diagnostic de dépression ou d'hydrocéphalie chronique par exemple)

- des patients atteints de pathologie néoplasique ou inflammatoire ou de cardiopathie décompensée

- des patients pour lesquels les données avaient été mal collectées pour des raisons techniques ou humaines.

### **3)DOSAGES**

La clairance de la créatinine (Cl Creat) a été calculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault :

Pour les hommes :

$$\text{ClCreat} = (140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} / (0,8 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l})$$

Pour les femmes :

$$\text{ClCreat} = \text{ClCreat des hommes} \times 0,85$$

Le dosage de la microalbuminurie a été réalisé par la méthode de néphélométrie.

Les concentrations des lipoprotéines A1 et B ont été obtenues à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

### **4)CRITERES DIAGNOSTIQUES DES DEMENCES**

Le diagnostic de démence a été établi selon les critères du DSM IV [5] et NINCDS ADRDA [96].

4 groupes de pathologies ont ainsi été individualisés :

- Les démences de type Alzheimer (DTA)

- Les démences vasculaires (DV)

- Les MCI (Mild Cognitive Impairment ou trouble cognitif léger)

- Les démences mixtes (Mixtes).

### **5)STATISTIQUES**

Pour chaque groupe de démence, l'analyse statistique a été réalisée par calcul des moyennes et des écart-types pour les paramètres suivants:

- Age

- Microalbuminurie
- Créatininurie
- Rapport microalbuminurie/créatininurie.

La comparaison des moyennes des groupes DTA et DV a été réalisée à l'aide du test t de Student (p significatif si  $p < 0.05$ ).

Compte tenu du faible nombre de cas dans les groupes MCI, Mixtes et DV, une analyse par régression linéaire multiple réalisée avec le logiciel S-Plus (S-plus 6.0, 2001, Insightful Corp., Seattle, WA, USA) a été utilisée afin de mettre en évidence les variables significativement corrélées au rapport microalbuminurie/créatininurie parmi les variables suivantes :

- L'âge en années
- L'hypertension artérielle (codée 1 si antécédent noté, codée 0 en son absence)
- Le diabète (codé 1 si antécédent noté, codé 0 en son absence)
- L'insuffisance coronarienne (codée 1 si antécédent noté, codée 0 en son absence)
- La clearance de la créatinine calculée en ml/min
- Les concentrations d'apoA1 et B en mg/l
- Le type de démence (DTA codée 0, DV codée 1, Mixte codée 2, MCI codée 3).

#### IV RESULTATS (Tableau1.4)

Les 4 groupes de pathologies individualisés étaient inégaux, avec une prépondérance des démences type Alzheimer (DTA) (45 cas) par rapport aux autres groupes : démences vasculaires (DV) (12 cas), troubles cognitifs modérés (MCI) (6 cas) et démences mixtes (DM) (6 cas).

On compte environ 2,4 femmes pour un homme dans DTA, 1,4 dans les DV et deux petits groupes équilibrés avec un homme pour une femme pour les MCI et DM.

La moyenne d'âge est la plus élevée pour DV (83,2+/-8,6 ans), puis viennent DM (82,8+/-3,6 ans), les MCI (78,2+/-5,3 ans) et DTA (77,2 +/-11,8 ans).

La population DV n'était cependant pas significativement plus âgée que la population DTA ( $p=0,068$ ).

Les clairances de la créatinine étaient globalement basses dans les quatre groupes (moyennes maximales pour MCI et DTA, minimale pour DV) mais aucune différence significative n'a été observée notamment entre le groupe DV et DTA ( $p=0,12$ ).

Les mesures des concentrations plasmatiques d'apo A1 ont montré des concentrations moyennes à la limite supérieure de la normale (valeurs de référence : 1,10 à 1,6 g/l) pour DV et DM alors qu'elles sont augmentées dans DTA et MCI. Les concentrations d'apo B (valeurs de référence de 0,70 à 1,30 g/l) sont normales quel que soit le groupe de patients.

Les moyennes de la microalbuminurie sur échantillon d'urines étaient supérieures à 20 mg/l (valeur de référence) dans le groupe DV (où la moyenne était 6 fois plus élevée à 66 mg/l) et le groupe DTA (où la moyenne était à 27,4 mg/l) alors qu'elle est à 19,1 mg/l pour MCI et 12,8 mg/l pour DM.

Les moyennes des rapports microalbuminurie/créatininurie confirment que ce rapport est plus élevé chez DV et DTA (le premier (6,8 mg/mmol) étant le double du second (3,5 mg/mmol)) et est plus bas dans MCI (2,1 mg/mmol) ou DM (1,7 mg/mmol).

La comparaison des moyennes des rapports microalbuminurie/créatininurie (mg/mmol) n'a pas noté de différence significative entre DV et DTA ( $p=0,35$ ).

Cependant, les écarts types sont importants notamment pour le groupe DV et dans une moindre mesure pour le groupe DTA.

Le nombre de patients aux antécédents d'hypertension dans les différents groupes était important : ils étaient 22 sur 45 pour DTA, 7 sur 12 pour DV, 3 sur 6 pour MCI et DM.

La comparaison des moyennes des rapports microalbuminurie/créatininurie des sous groupes DTA avec hypertension (3,57 +/- 7,56 mg/mmol) au sous groupe DTA sans HTA (3,45 +/- 5,85 mg/mmol) n'a pas retrouvé de différence significative ( $p=0,36$ ).

L'analyse par régression linéaire multiple n'a sélectionné aucun type de démence en tant que valeur explicative du rapport  $\mu$ albuminurie/créatininurie : seule l'hypertension artérielle a été sélectionnée comme valeur explicative à la limite de la significativité (coefficient de corrélation  $r= 0,6621$ , t de Student=1,91 et  $p=0,05$  avec un coefficient de détermination à 0,4384).

**Tableau 1.4. Caractéristiques des quatre groupes de patients atteints de troubles cognitifs (DV : démence vasculaire ; DTA : démence de type Alzheimer ; MCI : mild cognitive impairments ; DM : démence mixte) exprimées en moyennes (m) et écart-type (+/-σ) et m : minimum / M : maximum et avec n : effectif du groupe ; H : nombre d'hommes, F : nombre de femmes ; ClCréat : Clairance de la créatinine ; Apo A1 : concentration en apolipoprotéine A1 ; Apo B : concentration en apolipoprotéine B ; μalb : microalbuminurie ; R : Rapport microalbuminurie/créatininurie**

| patients | n<br>(H ; F)   | Age<br>(ans)                | ClCréat<br>(ml/min)               | ApoA1<br>(g/l)                  | ApoB<br>(g/l)                   | μalb<br>(mg/l)                 | R<br>(mg/mmol)                |
|----------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|          |                | (m+/-σ)<br>(m;M)            | (m+/-σ)<br>(m;M)                  | (m+/-σ)<br>(m;M)                | (m+/-σ)<br>(m;M)                | (m+/-σ)<br>(m;M)               | (m+/-σ)<br>(m;M)              |
| DV       | 12<br>(5; 7)   | 82,9<br>+/-8,2<br>(69 ; 95) | 54,6<br>+/-22,8<br>(25; 109,3)    | 1,50<br>+/-0,20<br>(1,21; 1,82) | 1,18<br>+/-0,21<br>(0,82; 1,50) | 66,0<br>+/-137,5<br>(2,7; 465) | 6,8<br>+/-10,7<br>(0,6; 36,3) |
| DTA      | 45<br>(13; 32) | 78,5<br>+/- 8,1<br>(59; 97) | 67,2<br>+/-23,7<br>(24,2; 115,6)  | 1,67<br>+/-0,36<br>(0,63; 2,26) | 1,23<br>+/-0,28<br>(0,85; 2,18) | 27,4<br>+/-48,2<br>(2,3; 273)  | 3,5<br>+/-6,7<br>(0,3; 33,7)  |
| MCI      | 6<br>(3; 3)    | 74,3<br>+/-13,8<br>(47; 87) | 72,7<br>+/- 24,3<br>(50,5; 114,3) | 1,76<br>+/-0,33<br>(1,24; 2,11) | 1,13<br>+/-0,13<br>(1,03; 1,37) | 19,1<br>+/-17,2<br>(5,1; 45,8) | 2,1<br>+/-2,5<br>(0,5; 7,1)   |
| DM       | 6<br>(3; 3)    | 81,33<br>+/-4,8<br>(74; 89) | 52,8<br>+/-13,6<br>(32,5; 70,4)   | 1,49<br>+/-0,21<br>(1,22; 1,69) | 1,25<br>+/-0,39<br>(0,72; 1,78) | 12,8<br>+/-6,2<br>(7,2; 25,5)  | 1,7<br>+/-1,3<br>(0,7; 3,5)   |

## V DISCUSSION

Cette étude préliminaire semble tout d'abord montrer que la moyenne des rapports microalbuminurie/créatininurie est plus élevée dans le groupe DV que dans le groupe DTA.

Ceci suggère donc que la microalbuminurie est plus souvent associée aux démences vasculaires ce qui semble logique, ces dernières étant par essence le groupe de population la plus exposée au risque vasculaire ; la microalbuminurie reflèterait cette exposition.

Cependant, la différence n'est pas significative ( $P=0.35$ ) entre les deux groupes DTA et DV peut-être du fait du faible nombre de cas du groupe DV, et de la cohorte totale en général.

Une autre explication peut être avancée en ce qui concerne ce résultat non significatif. La microalbuminurie reflétant plus particulièrement une dysfonction endothéliale généralisée, cette dernière interviendrait dans les deux types de pathologies (d'où ce résultat statistiquement comparable) et donc dans les deux groupes (DV et DTA), ce qui confirmerait l'hypothèse d'une possible étiologie vasculaire de la MA.

Par ailleurs, dans les deux groupes DV et DTA, l'hypertension (HTA) est très représentée (à peu près un patient sur deux pour les deux groupes); ce facteur étant très corrélé à la présence d'une microalbuminurie, il se peut que sa présence (en influençant aussi bien DV que DTA) soit à l'origine de l'absence de différence significative entre ces deux groupes (comme le suggère l'analyse en régression multiple). Cependant, si l'on essaie d'occulter le facteur HTA du groupe DTA en comparant les deux sous groupes DTA avec HTA et DTA sans HTA on ne trouve pas non plus de différence significative. Même si là encore on peut se demander si cela n'est pas lié au faible effectif des deux sous-groupes, l'hypothèse d'une dysfonction endothéliale indépendante du facteur HTA n'est pas éliminée et incite donc à poursuivre ces travaux préliminaires avant de conclure.

De toutes façons, la moyenne de la microalbuminurie mesurée sur échantillon d'urine est augmentée dans le groupe DTA (moyenne de 27,4 mg/l) par rapport à la valeur de référence qui est de 20mg/l. Ce résultat semble donc lui aussi

confirmer l'implication des facteurs vasculaires dans les démences même de type Alzheimer en l'absence d'HTA : le mécanisme avancé étant la présence d'une dysfonction endothéliale prédisposant au développement des deux types de démence.

Le diabète influençant très nettement les résultats, les sujets diabétiques ont été exclus pour les calculs de cette étude et devront également l'être dans le cadre d'une étude plus importante et faire l'objet d'une étude à part.

L'étude d'autres facteurs athérogènes comme celle des apolipoprotéines dans cette population (et notamment les Apo A1) semble montrer des résultats de moyennes assez proches pour les deux groupes DV et DTA (respectivement  $1,5 \pm 0,20$  et  $1,67 \pm 0,36$ ). Les Apo A1 athérogènes, marqueurs du risque vasculaire, sont de toutes façons augmentées dans les deux groupes ce qui suggère encore une implication des pathologies cardiovasculaires aussi bien dans les démences vasculaires que celles du type Alzheimer.

## VI CONCLUSION

Au total, il est intéressant de retenir que les moyennes des rapports microalbuminurie/créatininurie, aussi bien pour les démences vasculaires que pour les démences type Alzheimer, ne sont pas significativement différentes mais par contre toutes les deux augmentées. Ceci suggère, en effet, l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun impliquant une dysfonction endothéliale généralisée qui serait présente dans ces deux types de populations.

Ces résultats seraient donc en accord avec les liens épidémiologiques, actuellement mis en évidence, entre la MA et l'exposition au risque vasculaire dans les dernières études sus citées. Ces deux pathologies semblent donc en fait étroitement liées mais ces résultats doivent être confirmés sur un nombre plus important de patients.

Si ces résultats se confirmaient, l'utilisation en pratique du dosage de la microalbuminurie en gériatrie en dehors de la pathologie hypertensive et diabétique pourrait donc trouver son intérêt dans un cadre épidémiologique avec la possibilité d'une meilleure identification des sujets susceptibles de développer une démence d'Alzheimer ou de type vasculaire (qui pourraient dans tous les cas être plus précocement traitées). Elle pourrait aussi être aussi plus largement utilisée pour la prédiction d'évènements neurovasculaires majeurs (comme le suggère d'ailleurs l'étude réalisée à Portland par Beamer et al.[110]) chez un sujet indemne de pathologie démentielle, mais aussi chez un patient présentant déjà des altérations de ses fonctions cognitives. D'une façon générale, elle pourrait prédire une future aggravation des capacités cognitives chez un sujet à risque (que ce soit dans le cadre d'une démence vasculaire ou de type Alzheimer) dont la pathologie est relativement stable (patient diagnostiqué Alzheimer dont la détérioration intellectuelle évolue lentement jusqu'à l'association d'un événement neurovasculaire notable qui majore considérablement les troubles[46;142]). Cette aggravation cognitive et donc de la pathologie démentielle dans son ensemble modifie de façon péjorative le processus de morbi-mortalité ; or, la microalbuminurie a déjà été associée dans certaines études[36,37] à une augmentation de la mortalité de la personne

âgée même non diabétique. Chez un sujet dont la démence débute, elle pourrait ainsi plus globalement être utilisée comme facteur de pronostic péjoratif.

Il est donc dommage que les groupes étudiés n'aient pas été plus importants et qu'ils n'aient pas été comparés à des témoins sains, mais l'hypothèse soulevée mérite d'être réévaluée dans une plus grande population.

## **BIBLIOGRAPHIE:**

- 1-Aarsland D, Cummings JL, Yenner G *et al.* Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:243-7.
- 2-Ala TA, Goffa OB, Frey WH. Pure hippocampal sclerosis. A rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:843-8.
- 3-Ala TA, Yang KH, Sung JH *et al.* Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation : a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:16-21.
- 4-Albert MS. Cognitive and neurobiological markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13547-51.
- 5-American Psychiatric Association. Comitee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), Critères diagnostiques (Washington DC, 1994). Traduction française par J.D. Guelfi *et al.* Paris: Masson, 1996.
- 6-American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-III-R Paris. Masson, 1989.
- 7-Amouyel P. Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Rev Prat* 1998;48:1879-83.
- 8-Ballard C, Holmes C, McKeith I *et al.* Psychiatric morbidity in dementia with lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1039-45.
- 9-Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L. Four Instrumental Activities of Daily Living score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing* 1993;22:457-63.

**10-Baumann N, Turpin JC.** Affections dysmétaboliques de l'adulte entraînant une démence. In: Signoret JL, Hauw JJ, eds. *Maladie d'Alzheimer et autres démences*. Paris : Flammarion, 1991;395-406.

**11-Becker JT, Mintun MA, Aleva K et al.** Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:692-700.

**12-Belleville S, Peretz I, Malenfant D.** Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the alzheimer type. *Neuropsychologia* 1996;34:195-207.

**13-Bergeron C, Pollanen MS, Weyer L et al.** Unusual clinical presentations of cortical-basal ganglionic degeneration. *Ann Neurol* 1996;40:893-900.

**14-Berrut G, Chameau AM, Bouhanick B et al.** Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in essential arterial hypertension. *La Presse Médicale* 1992;21:1275-8.

**15-Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G et al.** Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-9.

**16-Biesenbach G, Zazgornik J.** High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41:211-8.

**17-Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D et al.** Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994;23:195-9.

**18-Biringer F, Anderson JR.** Self-recognition in Alzheimer's disease: a mirror and video study. *J Gerontol Psychol Sci* 1992;47:385-8.

**19-Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE et al.** Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed cortico-basal degeneration. *Neurology* 1999;53:795-800.

20-Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ *et al.* REM sleep behavior disorder and degenerative dementia. An association likely reflecting lewy body disease. *Neurology* 1998;51:363-70.

21-Bouhanick B, Berrut G, Chameau AM *et al.* Predictive value of testing random urine sample to detect microalbuminuria in diabetic subjects during outpatient visit. *Diabete Metab* 1992;18:54-8.

22-Bourdeau JE, Carone FA. Protein handling by the renal tubule. *Nephron* 1974;13:22-34.

23-Bowen J, Teri L, Kukull W *et al.* Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-5.

24-Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta neuropathol (Berlin)* 1991;82:239-59.

25-Breitner JCS, folstein MF, Murphy EA. Familial agregation in Alzheimer dementia. *J Psychiatr Res* 1986;20:31-43.

26-Breitner JCS, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease? *N Engl J Med* 2001;345:1567-8.

27-Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N. Engl J Med* 1978;298:826-33.

28-Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl. J. Med.* 1982;307(11):652-9.

29-Budka H, Aguzzi A, Brown P *et al.* Tissue handling in supected Creutzfeldt-Jakob disease(CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995;5:319-22.

**30-Chabriat H, Joutet A, Vahedi K et al.** CADASIL -Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:376-85.

**31-Chang Chui H, Lyness SA, Sobel E et al.** Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51:676-81.

**32-Corey-Blum J, Sabbagh MN, Bondi MW et al.** Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997;48:154-60.

**33-Croisile B.** langage écrit et maladie d'Alzheimer. Thèse de Sciences, mention neuropsychologie. Lyon : université Claude Bernard, 1995.

**34-Cummings JL, Benson F.** Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-9.

**35-Cummings JL, Mega MS, Gray K et al.** The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;41:2308-14.

**36-Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE.** Albumin excretion above 15mg/mn is a strong predictor of death in elderly diabetics and non diabetics. *Diabetic. Res. Clin. Prac* 1988;5(Suppl 1):S9.

**37-Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD et al.** Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990;300:297-300.

**38-Dartigues JF, Fabrigoulc C, Letenneur L et al.** Epidémiologie de la plainte mnésique. In : Michel BF, Dérouesné C, Gély-Nargeot, eds. De la plainte mnésique à la maladie d'Alzheimer. Marseille : Solal, 1997;41-5.

**39-Delacourte A, David JP, Sergeant N *et al.*** The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158-65.

**40-Déroutesné C, Dealberto MJ, Boyer P *et al.*** Empirical evaluation of 'the cognitive difficulties scale' for assessment of memory complaints in general practice: a study of 1628 cognitively normal subjects aged 45-75 years. *Int J Geriatr Psychiat* 1993;8:599-607.

**41-Deweer B.** Mémoire implicite : capacités d'amorçage par répétition dans la maladie d'Alzheimer. *Alzheimer Actualités* 1992;68:4-8.

**42-Dezier JF, Le Reun M, Poirier JY.** intérêt et valeur du rapport Albumine/Créatinine urinaires dans le dépistage d'une microalbuminurie. *La Presse Médicale* 1988;17;n°18:897-900.

**43-Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF *et al.*** The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997;120:1027-40.

**44-Erley CM, Haefele U, Heyne N *et al.*** Microalbuminuria in essential hypertension-reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993; 21:810-15.

**45-Erley CM, Risler T.** Microalbuminuria in primary hypertension: is it a marker of glomerular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1713-5.

**46-Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ *et al.*** Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354:919-20.

**47-Etude Paquid.** Bilan à 10 ans. Reuil-Malmaison : Novartis, 1999.

**48-Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF *et al.*** Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:485-90.

49-Forette F, Seux ML, Staessen JA *et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1999;352:1347-51.

50-Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K *et al.* Prevalence and Incidence of dementia and major subtypes, In Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 (suppl 5):S4-9;S10-5.

51-Giaconi S, levanti C, Fommei E *et al.* Microalbuminuria and causal and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:259-61.

52-Giampietro O, Micolli R, Anichini R *et al.* Definition of microalbuminuria. *La Presse Médicale* 1988;17;26:1369.

53-Giuseppe B, Cordiano R, Mbaso S *et al.* Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998; 16:525-30.

54-Golomb J, Kluger A, De leon MJ *et al.* Hippocampal formation size predicts declining memory performance in normal aging. *Neurology* 1996;47:810-3.

55-Graves AB, Mortimer JA, Bowen JD *et al.* Head circumference and incident Alzheimer's disease . Modification by apolipoprotein E. *Neurology* 2001;57:1453-60.

56-Gray F. Démence et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Neurol* 1998;154:2S91-8.

57-Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987;3:13-36.

58-Haffner SM, Stern MP, Gruber MK *et al.* Microalbuminuria: Potential marker for increased cardiovascular risk factors in non diabetic subjects. *Arteriosclerosis* 1990;10:727-31.

**59-Hausser-Hauw C.** La maladie de Whipple. In :Signoret JL, Hauw JJ, eds. Maladie d'alzheimer et autres démences. Paris : flammarion, 1991:347-9.

**60-Hauw JJ, Dubois B, Verny M *et al.*** La maladie d'Alzheimer. Paris : John Libbey Eurotext, 1997:33-65.

**61-Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL *et al.*** estrogen for Alzheimer's disease in women. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.

**62-Herman W, Hawthorne V, Hamman R.** Concensus statement *Am J Kidney Dis* 1989;13:2-6.

**63-Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA *et al.*** Microalbuminaria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-26.

**64-Hodges JR, Patterson K, Oxbury S *et al.*** Semantic dementia. *Brain* 1992;115:1783-806.

**65-Hodges JR.** Cognitive assessment for clinicians. Oxford: Oxford University Press, 1994.

**66-Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS *et al.*** Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997;349:151-4.

**67-Hofman A, Rocca WA, Brayne C *et al.*** The prevalence of dementia in Europe : a collaborative study of 1980-1990 findings. Euroderm Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:736-48.

- 68-Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension* 1994; 24:101-5.
- 69-Hostetter TH. Diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1985;312:642-4.
- 70-Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A *et al.* Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555-62.
- 71-Intveld BA, Ruitenberg A, Hofman A *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
- 72-Jick H, Zornberg GJ, Jick SS *et al.* Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356(9242):1627-31.
- 73-Jones SL, Viberti GC. Hypertension and microalbuminuria as predictors of diabetic nephropathy. *Diab Metab* 1989;15:327-32.
- 74-Kannel W.B. left ventricular hypertrophy as a risk factor : the Framingham experience. *J Hypertens* 1991;9(Suppl.2) : S3-S9.
- 75-Kanwar YS. Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest* 1984;51:7-21.
- 76-Kawa SC, Resnick S, Morrison A *et al.* A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease. the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997;48:1517-21.
- 77-Keen H, Chlouverakis C. Urinary albumin excretion and diabetes mellitus. *Lancet* 1964 ;14 :1155-6.
- 78-Klatka L, Louis E, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy bodies disease ; a clinicopathological study using Alzheimer's disease and parkinson's disease as control groups. *Neurology* 1996;47:1148-52.

**79-Launer LJ, Andersen K, Dewey ME *et al.* Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODERM pooled analyses. EURODERM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology 1999;52:78-84.**

**80-Lettenneur L, Commenges D, Dartigues JF *et al.* Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south western France. Int J Epidemiol 1994;23:1256-61.**

**81-Levy R, Eagger SA, Griffiths M *et al.* Lewy bodies and response to tacrine in AD. Lancet 1994;343:176.**

**82-Lippa CF, Nee LE, Mori H *et al.* A $\beta$ -42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. Lancet 1998;352:1117-8.**

**83-Marre M, Chatellier G, Leblanc H *et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. Br Med J 1988;297:1092-5.**

**84-Marre M, Claudel JP, Ciret P *et al.* Laser immunonephelometry for routine quantification of urinaryalbumin excretion. Clin Chem 1987;33:209-13.**

**85-Marre M, Sassano P, Corvol P *et al.* Microalbuminuria in uncomplicated essential hypertension and its reduction by antihypertensive treatment. Diab Metab 1988;14:232-4.**

**86-Marre M. Microalbuminurie. Signification et intérêt. Presse Méd 1993; 22:1098-103.**

**87-Martyn C, Coggon D, Lacey R. Aluminium concentrations in drinking Water and risk of Alzheimer's disease. Epidemiology 1997;8: 281-6.**

**88-Martyn CN, Barker JP, Osmond C *et al.* Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking Water. Lancet 1999;14:59-62.**

**89-Mattis S.** Mental Status Examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: Bellack L, Karasu TB, eds. Geriatric psychliatry : a hand book for psychliatrist and prjmary care physicians. New York: Grunc & Stratton 1976:77-121.

**90-Maurer K, Maurer U.** Alzheimer. Vie d'un médecin. Histoire d'une maladie. Paris :Editions Michalon, 1999.

**91-Maurer K, Volk S, Gerbaldo H *et al.*** Première patiente du docteur Alzheimer. La recherche 1997;303:58-60.

**92-Mayeux R, Ottman R, Tang M *et al.*** Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. Ann Neurol 1993;33:494-501.

**93-McKeith IG, Del Ser T, Anand R *et al.*** Rivastigmine provides symptomatic benefit in dementia with Lewy bodies : findings from a placebo-controlled international multicenter study. Neurology 2000;54:S70.002.

**94-McKeith IG, galasko D, Kosaka K *et al.*** Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) :report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47:1113-24.

**95-McKeith IG, Perry EK, Perry RH and the consortium on dementia with Lewy bodies.** Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Diagnosis and treatment. Neurology 1999;53:902-5.

**96-McKhann G, Drachman D, Folstein M *et al.*** 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;34:939-44.

**97-Mega MS, Cummings JL, Fiorello T.** The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5.

**98-Mega MS, Masterman DL, Benson F *et al.*** Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathological criteria. *Neurology* 1996;47:1403-9.

**99-Mehta K, Ott A, Kalmijn S *et al.*** Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease the Rotterdam Study. *Neurology* 2000;53:1959-62.

**100-Merchant C, Tang M, Albert S *et al.*** The influence of smoking on the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 1999;52:1408-12.

**101-Michel BF, De Chanville F, Massa J *et al.*** Sémiologie de la plainte mnésique. In : Michel BF, Dérouesné C, Gély-nargeot, eds. De la plainte mnésique à la maladie d'alzheimer. Marseille : Solal, 1997;113-34.

**102-Miles DW, Mogensen CE, Gundersen HJG.** Radio immunoassay for urinary albumin using a single anti body. *Scand J Clin Invest* 1970;26:5-11.

**103-Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G.** Is microalbuminuria a marker for early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994; 23:1018-21.

**104-Mirra SS, Heyman A, McKeel D *et al.*** The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathological assessment of alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-86.

**105-Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK *et al.*** Microalbuminaria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985;9:85-95.

**106-Mogensen CE.** Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin.Res.Ed)* 1982;285:685-8.

- 107-**Mogensen CE, Vittinghus E, Solling K. Abnormal albumin excretion after two provocative renal tests in diabetes: physical exercise and lysine injection. *Kidney Int.* 1979 ;16 :385-93.
- 108-**Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984. 310:356-60.
- 109-**Mulnard RA, Cotman CW, Kaxas C *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild moderate disease: a randomized controlled trial. *Alzheimers disease Coope study.* *JAMA* 2000;283:1007-15.
- 110-**Nancy B, Beamer MS, Bruce M *et al.* Microalbuminaria in Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 1999;56:699-702.
- 111-**Nebes RD. Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull* 1989;106:377-94.
- 112-**Nelson A, Fogel BS, Faust D. Bedside cognitive screening instruments. A critical assessment. *J Nerv Mcntal Dis* 1986;174:73-83.
- 113-**Ochipa C, Gonzales Rothi LJ, Heilman KM. Conceptual apraxia in Alzheimer's disease. *Brain* 1992;115:1061-71.
- 114-**Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CF *et al.* Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-b-D glucosaminidase excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:S117-20.
- 115-**Orgogozo JM, Dartigues JF, lafont S *et al.* Wine consumption and dementia in the elderly; a prospective community study jn the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1991;153:185-92.
- 116-**Ott A, Stolk RP, Hofman van Harskamp F *et al.* Association of diabetes mellitus and dementia. Rotterdam Study. *Diabetologica* 1996;39:1392-7.

117-Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-61.

118-Palatini P, Graniero GR, Mormino P *et al.* Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:334-41.

119-Parving HH, Jensen HAE, Mogensen CE *et al.* Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-2.

120-Pasquier F, Bail L, Lebert F *et al.* Determination of medial temporal lobe atrophy in early Alzheimer's disease with computed tomography. *Lancet* 1994;343:861-2.

121-Pasquier F. Diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer. *Rev Prat (Paris)*1998;48:1906-11.

122-Pederson EB, Mogensen CE. Effects of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:231-7.

123-Pedrinelli R; Giampetro O, Carmassi F *et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-8.

124-Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.* Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.

125-Peterson PA, Evrin PE, Berggard J. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria. determination of urinary excretion of b2-macroglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969;48:1189-98.

126-Poeck K. Ideational apraxia. *J Neurol* 1983;230:1-5.

**127**-Puel M, Hugonot-Diener L. Présentation de l'adaptation en langue française par le groupe GRECO d'une échelle d'évaluation cognitive utilisée dans les démences de type Alzheimer. *Presse Med* 1996;25:1028-32.

**128**-Rapcsak SZ, Coswell SC, Rubens AB. Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology* 1989 ;39 :664-8.

**129**-Raymond A. Samatovicz, MD. Genetics and Brain Injury : Apolipoprotein E. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2000;15:869-74.

**130**-Redon J, Liao Y, lozano JV *et al.* Factors related to the présence of microalbuminaria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:801-7.

**131**-Redon J, Liao Y, lozano JV *et al.* Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. role of circadian variability. *J Hypertens* 1944;12:947-53.

**132**-Riley DE, Lang AE. Clinical diagnostic criteria. *Adv Neurol* 2000;82:29-34.

**133**-Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T *et al.* Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. *Neurology* 1993;43:250-60.

**134**-Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H *et al.* Relation between aluminum concentrations in drinking Water and Alzheimer's disease. An 8-year followup study. *Am J Epidemiol* 2000;152:59-66.

**135**-Ruitenberg A, Vanswieten JC, Witteman JC *et al.* Alcohol consumption and risk of dementia: the rotterdam study. *Lancet* 2002; 359:281-6.

**136**-Schofield P, Logroscino G, Andrews H *et al.* An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997; 49: 30-7.

**137**-Sellal F, Kruczek E. In: *Maladie d'Alzheimer*. Doin éditeur, 2001:145 p.

**138-Siewert-Delle A, Ljungman S, Hatford M *et al.* Effect of 14 years of antihypertensive treatment on renal function and urinary albumin excretion in primary hypertension. Am J Hypertens 1996;9:841-9.**

**139-Signoret JL Evaluation des troubles de mémoire et des désordres cognitifs associés. BEC: 96. Paris. Ipsen, 1989.**

**140-Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ *et al.* Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. Neurology 1999;53:1391-6.**

**141-Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal lobar degeneration : frontotemporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Edimbourg : Churchill Livingstone, 1996.**

**142-Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA *et al.* Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. JAMA 1997;277:813-7.**

**143-Stern RG, Mohs RC, Davidson M *et al.* A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. Am J Psychiatry 1994;151:390-6.**

**144-The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-8.**

**145-The National Institute on Aging and Reagan Institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of alzheimer's disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1997;18:S1-S2.**

**146-Tiraboshi P, Hansen LA, Alford M *et al.* Cholinergic dysfunction in diseases with lewy bodies. Neurology 2000;54:407-11.**

**147-Touchon J, Portet-Tarodob F, Ritchie K.** Troubles psycho-comportementaux de la maladie d'Alzheimer. *Rev Prat (Paris)* 1998 ;48:1898-905.

**148-Tzortzis C, Boller F.** Le « Mini-Mental State » : intérêt et limites d'un test d'évaluation rapide des fonctions cognitives. *Rev Neuropsychol* 1991;1:55-71.

**149-Viberti GC, Mogensen CE, Keen H *et al.*** Urinary excretion of albumin in normal man: the effect of water loading. *Scand. J. Clin Lab Invest* 1982;42:147-57.

**150-West J NW, Gosling P, Dimmitt SB *et al.*** Nondiabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. *Clin Sci* 1991;81:373-7.

**151-Williamson JR, Kilo C.** Current status of capillary basement-membrane disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26:65-73.

**152-Winocour PH, Harland JD, Millar JP *et al.*** Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Arteriosclerosis* 1992;93:71-81.

**153-Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA.** Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. *Lancet* 1988;2:530-3.

## TABLE DES MATIERES

|  |      |
|--|------|
| INTRODUCTION.....                                      | p 1  |
| I LA MALADIE D'ALZHEIMER.....                          | p 3  |
| I-1)Rappel historique.....                             | P 3  |
| I-2)Données anatomo pathologiques.....                 | P 4  |
| I-2-A. Plaques séniles.....                            | p 4  |
| I-2-B. Dégénérescences neurofibrillaires.....          | p 4  |
| I-2-C. Physiopathogénie.....                           | p 8  |
| I-3)Définition et critères diagnostiques .....         | p 9  |
| I-3-A . Définition : DSM IV et NINCDS ADRDA.....       | p 9  |
| I-3-B. Données cliniques, biologiques et imagerie..... | p 10 |
| I-3-B-a)Troubles cognitifs.....                        | p 10 |
| -Mémoire.....  | p 10 |
| -Aphasie.....  | p 12 |
| -Apraxie.....  | p 12 |
| -Agnosie.....  | p 13 |
| -Troubles visuo-spatiaux.....                          | p 13 |
| -Troubles des fonctions exécutives.....                | p 13 |
| I-3-B-b)Troubles psycho-comportementaux.....           | p 14 |
| -Troubles psychotiques.....                            | P 14 |
| -Troubles émotionnels.....                             | p 14 |
| -Agressivité.....                                      | p 14 |
| -Anxiété.....  | P 15 |
| -Agitation.....  | p 15 |
| -Troubles des conduites élémentaires.....              | p 15 |
| -Dépression.....                                       | p 16 |

|   |      |
|---|------|
| I-3-B-c)Biologie.....   | p 16 |
| I-3-B-d)Imagerie.....   | p 17 |
| I-4)Outils intégrant ses données cliniques biologiques et<br>Radiologiques.....                       | p 19 |
| I-4-A. Outils du diagnostique.....  | p 19 |
| I-4-A-a)Evaluation de la plainte mnésique.....  | p 19 |
| I-4-A-b)Répercussions dans la vie quotidienne.....  | p 19 |
| I-4-B. Stratégie diagnostique.....  | p 20 |
| I-4-B-a)Evaluation de la mémoire :échelles globales d'évaluation :<br>MMS et autres.....              | p 20 |
| I-4-B-b)Evaluation du langage.....  | p 23 |
| I-4-B-c)Evaluation des troubles praxiques, gnosiques et des fonctions<br>Exécutives.....              | p 23 |
| I-4-B-d)Evaluation des troubles psycho-comportementaux.....   | p 25 |
| I-4-C. Diagnostique différentiel.....   | p 25 |
| I-4-C-a)Opposition entre troubles bénins de la mémoire liés à l'âge<br>et troubles pathologiques..... | P 25 |
| I-4-C-b)Démences infectieuses.....  | p 26 |
| I-4-C-c)Démences neurochirurgicales.....  | P 28 |
| I-4-C-d)Autres démences dégénératives.....  | p 28 |
| -Démence à corps de Lewy.....   | p 28 |
| -Démence fronto-temporale.....  | p 30 |
| -Démence cortico-basale.....  | p 31 |
| -Sclérose hippocampique pure.....   | p 31 |
| I-4-C-e)Démence vasculaires.....  | p 31 |
| I-4-C-f)Leucodystrophies.....   | P 33 |
| I-5)Facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer.....   | p 34 |
| I-5-A . Epidemiologie.....  | p 34 |
| I-5-B . Intrication de facteurs (génétiques et vasculaires) .....                                     | p 38 |
| I-5-B-a)L'âge.....  | p 38 |
| I-5-B-b)Le sexe.....  | P 38 |
| I-5-B-c)Les antécédents familiaux : Facteurs génétiques.....  | P 39 |

|  |              |
|--|--------------|
| I-5-B-d)Le niveau d'éducation.....   | P 40         |
| I-5-B-e)Autres facteurs de risque.....                                     | P 41         |
| I-5-B-f)Les pathologies cardiovasculaires.....                             | p 42         |
| <br>Récapitulatif des tableaux du chapitre I.....                          | <br>p 46     |
| <br><br>II MICROALBUMINURIE.....   | <br><br>p 69 |
| II-1)Définition.....   | p 69         |
| II-2)Physiopathologie.....   | P 71         |
| II-2-A-Rappel général sur la physiopathologie:la barrière de la filtration | p 71         |
| II-2-B.Pathologies et protéinurie.....                                     | p 75         |
| II-2-B-a)protéinuries de surcharge.....                                    | P 75         |
| II-2-B-b)protéinuries tubulaires.....                                      | P 75         |
| II-2-B-c)protéinuries d'hyperperméabilité.....                             | p 75         |
| II-2-B-d)protéinuries hémodynamiques.....                                  | P 76         |
| II-2-C.Facteurs influençant l'excrétion urinaire d'albumine.....           | P 76         |
| II-3)Méthodes de mesure.....   | p 78         |
| II-4)Microalbuminurie :marqueur du risque cardio-vasculaire.....           | p 79         |
| II-4-A. Le diabète.....  | p 79         |
| II-4-B. L'hypertension artérielle.....                                     | p 80         |
| II-4-C. L'hypertrophie ventriculaire gauche.....                           | p 81         |
| II-4-D. La rétinopathie hypertensive.....                                  | p 81         |
| II-4-E. Dyslipidémie.....  | p 82         |
| II-4-F. Accident vasculaire cérébral.....                                  | p 82         |
| II-4-G. Infarctus du myocarde.....   | p 83         |
| II-5)Microalbuminurie et vieillissement.....                               | p 84         |
| II-5-A..Modifications structurales et fonctionnelles.....                  | p 84         |

|  |       |
|--|-------|
| II-5-A-a)Vieillessement du glomérule rénal.....                  | P 84  |
| II-5-A-b)Vieillessement des fonctions tubulaires.....            | P 84  |
| II-5-A-c)Atteintes interstitielles.....                          | p 84  |
| II-5-B.Filtration glomérulaire.....                              | p 85  |
| II-5-C.Homéostasie hydroélectrique.....                          | P 85  |
| II-5-C-a)Concentration.....                                      | p 85  |
| II-5-C-b)Dilution.....   | p 85  |
| II-5-C-c)Métabolisme du sel.....                                 | P 86  |
| II-5-D..Microalbuminurie et mortalité chez la personne âgée..... | p 86  |
| <br>   |       |
| III MATERIEL ET METHODES.....                                    | P 88  |
| <br>   |       |
| III-1)But.....   | p 88  |
| <br>   |       |
| III-2)Patients.....  | P 88  |
| <br>   |       |
| III-3)Dosages.....   | P 89  |
| <br>   |       |
| III-4)Critères Diagnostique des démences.....                    | p 89  |
| <br>   |       |
| III-5)Statistiques.....  | p 89  |
| <br>   |       |
| IV RESULTATS.....  | p 91  |
| <br>   |       |
| V DISCUSSION.....  | p 94  |
| <br>   |       |
| VI CONCLUSION.....   | p 96  |
| <br>   |       |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | p 98  |
| <br>   |       |
| SERMENT D'HIPPOCRATE.....  | p 119 |



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**LAFARGE (Arnaud) - Microalbuminaria, cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease.**

119 f. ; ill. ; tabl. ;30cm (Thèse :Med. ; Limoges; 2003).

**RESUME:**

Cardiovascular risk factors have recently been associated with both vascular dementia (VD) and Alzheimer's disease (AD).

Evidence is now available that microalbuminuria ( $\mu$ alb) is a vascular risk marker in non diabetic subjects. This suggests that  $\mu$ alb, as an endothelial dysfunction proof, may also be a biological marker in vascular-related dementias.

The aim of this preliminary cross-sectional study was to determine whether  $\mu$ alb is associated with VD or AD.

We measured  $\mu$ alb and calculated the  $\mu$ alb/creatininuria ratio (R) in 104 elderly patients suffering from cognitive troubles. DSM IV and NINCDS/ADRDA criteria were used to discriminate four groups: 45 AD (13 Men (M), 32 Women (W), mean Age (A)=77.2+/-11.8 years), 12 VD (5M, 7W, A=83,2+/-8,6 yrs), 6 Mild Cognitive Impairments (3M,3W,A=78.2+/-5.3 yrs) et 6 mixed dementia (3M,3W,A=82.8+/-3.6 yrs). Results showed that R was increased (compared to normal values) in both VD (6.8+/-10.7 mg/mmol) and AD (3.5+/-6.7 mg/mmol) without significant difference between these two groups (p=0.35). R was not different in AD with hypertension than in AD with no hypertension (p=0.36). Multiple Regression analysis found no correlation between R and AD or VD parameters.

Despite low effectives in the different groups of diseases,  $\mu$ alb seems to be increased in both VD and AD, suggesting that  $\mu$ alb could be a marker of vascular factors in AD. Further studies with larger samples of patients are needed to conclude.

**MOTS CLES:**        **-Alzheimer's disease**  
                              **-Microalbuminaria**  
                              **-Cardiovascular risk factor**

**DISCIPLINE:** Médecine Générale

**JURY :** Président : M. le Professeur DANTOINE Thierry  
          Juges        : M. le Professeur ALDIGIER Jean Claude  
                          M. le Professeur COURATIER Philippe  
                          M. le Professeur MERLE Louis  
                          M. le Docteur CHARMES Jean Pierre.

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**  
UFR-Médecine LIMOGES. 2 rue du Dr MARCLAND 87025 LIMOGES

BON A IMPRIMER N° 144

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

**LAFARGE (Arnaud) - Microalbuminaria, cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease.**

119 f. ; ill. ; tabl. ;30cm (Thèse :Med. ; Limoges; 2003).

---

**RESUME:**

Les démences vasculaires (DV) et de type Alzheimer (DTA) ont été associées au risque cardiovasculaire. L'évolution d'une MA peut être grevée par la survenue d'un évènement neurovasculaire.

La reconnaissance récente de la microalbuminurie ( $\mu$ alb) comme marqueur du risque vasculaire nous fait poser l'hypothèse qu'elle pourrait constituer un marqueur de dysfonction endothéliale dans DV et DTA.

Chez 104 patients explorés pour troubles cognitifs le rapport microalbuminurie/créatininurie (R) a été calculé afin de rechercher une association entre la présence de  $\mu$ alb et la survenue de démences. Selon les critères DSM-IV et NINCDS/ADRDA, quatre groupes ont été déterminés: 45 DTA (13 Hommes (H), 32 Femmes (F), Age moyen (A)=77,2 +/-11,8 ans), 12 DV (5H, 7F, A=83,2+/-8,6 ans), 6 de troubles cognitifs légers (3H,3F,A=78,2+/-5,3 ans) et 6 démences mixtes (3H,3F,A=82,8+/-3,6 ans). Les résultats ont révélé une augmentation de R (comparé aux valeurs de référence) dans DV (6,8+/-10,7 mg/mmol) et DTA (3,5+/-6,7 mg/mmol) sans différence significative entre les deux (p=0,35). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre R des DTA hypertendus et des DTA sans hypertension (p=0,36). L'analyse par régression linéaire multiple n'a pas retrouvé de corrélation significative entre R et les paramètres DTA ou DV.

Le faible effectif des groupes étudiés limite la valeur des résultats, mais ceux-ci suggèrent l'association d'une  $\mu$ alb pathologique aux deux types de démences :DV et DTA. Ces travaux préliminaires sont donc à poursuivre pour confirmer l'implication de  $\mu$ alb, témoin de dysfonction endothéliale, en tant que marqueur vasculaire dans DTA.

---

**DISCIPLINE :** Médecine Générale

---

**MOTS CLES:**        **-Maladie d'Alzheimer**  
                              **-Microalbuminurie**  
                              **-Risque cardiovasculaire**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L' UFR :**

UFR-Médecine LIMOGES  
2 rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES