

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

# Impact de la décompensation cardiaque sur le déclin cognitif des patients âgés déments

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 novembre 2013

Par

**Thomas Jacques Pierre MERGANS**

Né le 2 octobre 1983, à Boulogne-Billancourt

Directeur de thèse : M. le Docteur Achille TCHALLA

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Thierry DANTOINE .....Président

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER ..... Juge

M. le Professeur Daniel BUCHON ..... Juge

M. le Docteur Achille TCHALLA..... Membre invité

M. le Docteur Guillaume CHANDON ..... Membre invité





# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

### Impact de la décompensation cardiaque sur le déclin cognitif des patients âgés déments

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 novembre 2013

Par

**Thomas Jacques Pierre MERGANS**

Né le 2 octobre 1983, à Boulogne-Billancourt

Directeur de thèse : M. le Docteur Achille TCHALLA

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Thierry DANTOINE .....Président

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER ..... Juge

M. le Professeur Daniel BUCHON ..... Juge

M. le Docteur Achille TCHALLA..... Membre invité

M. le Docteur Guillaume CHANDON ..... Membre invité

**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ABOYANS Victor</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>ACHARD Jean-Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS Jean-Paul</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN Sophie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD Françoise</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD Jean-Paul</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD Yves</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY Karine</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE Christophe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service

<b>BERTIN Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE Jean-Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
<b>BORDESSOULE Dominique</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
<b>CHARISSOUX Jean-Louis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT Jean-Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU Elisabeth</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE

	Responsable de service
<b>DANTOINE Thierry</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE Marie-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET Jean-Christophe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD Aurélien</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT Jean-Claude</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS Jean-Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
<b>ESSIG Marie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
<b>FAUCHAIS Anne-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEUILLARD Jean</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE Laurent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT Benoît</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT Alain</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS Vincent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD Arnaud</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAND M. Odile</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE Marie-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR Marc</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE Anne</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI Véronique</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE

<b>MABIT Christian</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY Laurent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET Muriel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI Boris</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE Louis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY Dania</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL Jacques</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU Jean-Jacques</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER Charbel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT Nathalie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service

<b>PARAF François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY Marie-Cécile</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX Pierre-Marie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT Pierre-Yves</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE Jean-Yves</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU Denis</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ Franck</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES Richard</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU Nicole</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

NEUROLOGIE

**VALLEIX Denis**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

ANATOMIE

Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et  
ENDOCRINIENNE

Doyen

**VERGNENEGRE Alain**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

**VERGNE-SALLE Pascale**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

THERAPEUTIQUE

**VIGNON Philippe**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

REANIMATION

Responsable de service

**VINCENT François**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

PHYSIOLOGIE

**VIROT Patrice**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

CARDIOLOGIE

**WEINBRECK Pierre**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

MALADIES INFECTIEUSES

Responsable de service

**YARDIN Catherine**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

Responsable de service

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**BUCHON Daniel**

Professeur des Universités

MEDECINE GENERALE

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG Daniel</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU Sylvie</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE Bernard</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE Hélène</b>	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND Karine</b>	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER Sylvaine</b>	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
<b>ESCLAIRE Françoise</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ Sébastien</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LE GUYADER Alexandre</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA-BALDINI Anne-Sophie</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN Benoît</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER Marcelle</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD Nicolas</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN Isabelle** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**TERRO Faraj** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

## PROFESSEURS ASSOCIÉS

**BUISSON Jean-Gabriel** Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER Nathalie** Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**PREVOST Martine** Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

**MENARD Dominique** Maître de Conférences associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ des UNIVERSITÉS

**BARREAU Olivier** Maître de Conférences associé des Universités  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

**BONNETBLANC Jean-Marie** Professeur des Universités Emérite

**VIDAL Elisabeth** Professeur des Universités Emérite

## REMERCIEMENTS

### Au Président de Thèse

**Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE**

**Professeur des Universités de Gériatrie et Biologie du Vieillissement**

**Gériatre des Hôpitaux**

**Responsable de service**

Vous me faites un très grand honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

J'ai pu bénéficier de la richesse de votre enseignement théorique durant mes études médicales.

Interne dans votre service, j'ai été sensibilisé à la médecine gériatrique.

Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Que cette thèse soit le témoignage de la profonde estime que je vous porte.

Aux Juges

**Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER**  
**Professeur des Universités de Médecine Générale**

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury et de juger ce travail de thèse.

Étudiant de vos cours dispensés à la Faculté de Médecine de Limoges, j'ai eu le privilège d'apprécier la richesse de votre enseignement en médecine générale ainsi que votre gentillesse.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma grande considération et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Daniel BUCHON**  
**Professeur des Universités de Médecine Générale**

Vous m'honorez en acceptant de bien vouloir juger ce travail.

Étudiant de vos cours dispensés à la Faculté de Médecine de Limoges, j'ai eu la chance de profiter de votre enseignement et de votre expérience de médecin généraliste.

Je vous remercie très sincèrement et vous assure de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse

**Monsieur le Docteur Achille TCHALLA**

**Gériatre des Hôpitaux**

**Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux**

Tu as eu la gentillesse de m'accompagner et de me guider avec patience dans la réalisation de ce travail de thèse.

Ta confiance et tes encouragements m'ont permis de mener à bien ce travail.

J'ai pu apprécier ta disponibilité malgré un emploi du temps chargé et la distance nous séparant.

Je te remercie très sincèrement et t'assure de toute ma gratitude.

A mon Invité Surprise

**Monsieur le Docteur Guillaume CHANDON**

**Psychiatre des Hôpitaux**

**Praticien Hospitalier**

Tu m'honores en acceptant de bien vouloir juger ce travail.

Je te remercie pour ta proposition de participer à mon jury de thèse.

Les aventures que nous avons partagées m'ont permis d'apprécier l'étendue de tes connaissances (diverses et variées) et du répertoire de tes blagues qui je n'en doute pas feront merveille le jour de la soutenance.

Je te remercie très sincèrement et t'assure de ma profonde amitié.

Je tiens à remercier :

Mes maîtres de stage de médecine générale, Madame le Docteur Pascale Capdevielle, Monsieur le Docteur François Bouhet et Monsieur le Docteur Jean-Luc Bugeaud pour avoir partagé avec moi leur journée de travail et leur expérience.

Les internes avec qui j'ai passé mes années d'internat : Pierre-Jean, Patoche, Le clown, Rocco, Vicky, Dédé, et tous les autres. On s'est quand même bien marré.

Monsieur le Docteur Vincent Guigonis, Monsieur le Docteur Vincent Douzon, merci de m'avoir transmis votre passion pour la médecine.

## DÉDICACES

A mes grands-parents, j'aurais aimé partager ce moment avec vous tous.

A mes parents, pour les valeurs qu'ils m'ont transmises, le soutien sans faille dont ils ont fait preuve, et pour tellement d'autres choses qu'une page ne suffirait pas à les contenir.

A Marie, Mathieu et Kiki, mes compagnons depuis la première heure.

A Sophie, pour ta relecture plus qu'attentive, et ta correction des rares fautes d'orthographe qui émaillaient ma thèse, ton soutien indéfectible, ta présence bienveillante, ton adorable colère, tes qualités, tes (rares) défauts, et tout le reste. Je t'aime. A sa famille que j'ai pris plaisir à rencontrer.

A Paix, Laurichesse, et Menut, mes compagnons d'externat et de FALC.

A Toun et Lapil, pour toutes les aventures que l'on a partagées sans réellement réfléchir à ce qu'on faisait.

Aux pharmaciens, Mathieu, Kajouette, Bernie, Thomas, un bel exemple d'échange confraternel entre médecins et pharmaciens.

Aux copains de Limoges, Choco (l'homme qui a dit non deux fois depuis qu'il est né), Aline (un merci particulier pour ta relecture), Belette (pour sa passion de l'art africain et de l'anglais), Benayoun (et ouais, de Limoges), Jérémie, La Glotte, Florent (Battlestar boy), Camille (Battlestar girl), et tous les autres.

Aux copains de toujours que j'aimerais pouvoir voir plus souvent : Laguit, Hugo, Jérôme (merci pour la traduction), Roro, Mickey, Juju, Geomeuil ...

A tous ceux avec qui j'ai pu échanger un mot (et Dieu sait si ils sont nombreux) et qui m'ont apporté quelque chose. Merci.

## DROITS D'AUTEURS

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	22
PREMIÈRE PARTIE	
1. ÉTAT DES LIEUX DES POPULATIONS GÉRIATRIQUES ET PERSPECTIVES.....	25
1.1. DÉFINITIONS.....	25
1.1.1. Le vieillissement .....	25
1.1.2. L'âge de la vieillesse.....	25
1.1.3. La vulnérabilité.....	25
1.1.4. L'espérance de vie.....	26
1.1.5. L'espérance de vie sans incapacité .....	26
1.1.6. La longévité .....	27
1.2. REPRÉSENTATION DE LA PERSONNE ÂGÉE DANS L'HISTOIRE .....	27
1.2.1. Avant le XXème siècle .....	27
1.2.2. À partir du XXème siècle.....	29
1.3. DÉMOGRAPHIE DE LA POPULATION ÂGÉE .....	30
1.3.1. La transition démographique.....	30
1.3.2. La transition épidémiologique .....	31
1.3.3. Dans le monde.....	32
1.3.4. Au niveau européen.....	33
1.3.5. En France .....	34
1.3.6. Au niveau régional .....	34
2. PROBLÉMATIQUE DES TROUBLES COGNITIFS ET EN PARTICULIER DES DÉMENCES.....	36
2.1. DÉFINITION DES FONCTIONS COGNITIVES .....	36
2.2. LES TROUBLES COGNITIFS LÉGERS OU MILD COGNITIVE IMPAIRMENT .....	36
2.2.1. Définitions.....	37
2.2.2. Classifications.....	38
2.2.3. Épidémiologie .....	39
2.2.4. Diagnostic.....	40
2.2.5. Tendances évolutives.....	41
2.3. LES DÉMENCES .....	42
2.3.1. Définition de la démence.....	42
2.3.2. Les définitions classiques de la maladie d'Alzheimer .....	42
2.3.3. Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer.....	43
2.3.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer .....	43
2.3.4.1. La plaque amyloïde.....	43
2.3.4.2. Les dégénérescences neurofibrillaires .....	44
2.3.4.3. L'atrophie corticale .....	45
2.3.4.4. L'hypométabolisme .....	46
2.3.4.5. L'hypoperfusion cérébrale.....	46
2.3.4.6. Le stress oxydatif .....	48
2.3.4.7. L'inflammation.....	48
2.3.4.8. Les neurotransmetteurs .....	49
2.3.4.9. La génétique .....	50
2.3.4.10. Les autres hypothèses physiopathologiques.....	51
2.3.5. L'apport des examens cliniques et paracliniques au diagnostic précoce de la MA .....	52
2.3.6. La nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer.....	56
2.3.7. Épidémiologie des démences .....	57
2.3.8. Facteurs de risque et de protection dans la maladie d'Alzheimer et les démences .....	60
2.3.8.1. Âge, sexe, et caractéristiques socio-démographiques.....	60
2.3.8.2. Consommation d'alcool et de tabac .....	62
2.3.8.3. L'impact de la nutrition .....	63

2.3.8.4. Facteurs de risque et maladies cardio-vasculaires .....	65
2.3.8.5. Anémie.....	74
2.3.8.6. Traitement hormonal .....	75
2.3.8.7. Traumatismes crâniens .....	76
2.3.8.8. Inflammation .....	77
2.3.9. Symptômes motivant la recherche d'une démence.....	77
2.3.9.1. La plainte mnésique .....	78
2.3.9.2. La perte d'indépendance fonctionnelle .....	79
2.3.9.3. Les troubles psychiatriques et du comportement .....	79
2.3.9.4. Les chutes répétées.....	80
2.3.9.5. La dénutrition protéino-énergétique.....	81
2.3.10. Diagnostic des démences .....	81
2.3.10.1. Le Mini Mental State Evaluation .....	82
2.3.10.2. Les tests rapides d'évaluation cognitive .....	82
2.3.10.3. Comment évaluer la perte d'indépendance fonctionnelle en milieu non spécialisé ? .....	86
2.3.10.4. Diagnostic des démences en centre spécialisé : « la consultation mémoire » .....	86
2.3.10.5. Quand avoir recours aux centres spécialisés ? .....	86
2.3.10.6. Diagnostic étiologique, les différents types de démences.....	87
2.3.10.7. Diagnostics différentiels de la démence .....	88
2.3.11. Le traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées .....	89
2.3.11.1. Les traitements médicamenteux.....	89
2.3.11.2. Les traitements non médicamenteux.....	90
2.3.11.3. Les autres éléments de la prise en charge des patients .....	91
2.3.12. Conséquences socio-économiques de la démence .....	92
2.3.13. Le déclin cognitif rapide .....	94
3. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	95
<b>DEUXIÈME PARTIE</b>	
1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS .....	98
2. MÉTHODOLOGIE .....	100
2.1. SCHÉMA DE L'ÉTUDE .....	100
2.2. CADRE DE L'ÉTUDE .....	100
2.3. CRITÈRES D'INCLUSION.....	100
2.4. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	100
2.5. RECUEIL DES DONNÉES .....	101
2.5.1. Les caractéristiques médico-sociales antérieures à l'hospitalisation .....	101
2.5.2. Les données cliniques et paracliniques de l'hospitalisation .....	102
2.5.3. Les données sur les suites de l'hospitalisation.....	102
2.6. ANALYSE STATISTIQUE.....	103
2.6.1. Analyse descriptive .....	103
2.6.2. Analyse comparative.....	103
3. RÉSULTATS .....	104
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE.....	104
3.1.1. La démence et la population hospitalisée au PUG .....	104
3.1.2. Les caractéristiques socio-environnementales de la population étudiée .....	105
3.1.3. Les facteurs de risque cardio-vasculaire .....	111
3.1.4. Les pathologies associées aux patients inclus .....	113
3.1.5. Les autres comorbidités .....	114
3.1.6. Le traitement des patients.....	115
3.1.7. La démence et le niveau cognitif.....	117
3.1.8. Le devenir du patient .....	119
3.2. Évaluation de l'impact de l'hospitalisation sur le déclin cognitif des patients déments insuffisants cardiaques .....	123

3.3. ÉVALUATION DE LA RÉADMISSION À UN AN EN FONCTION DE L'EXISTENCE OU NON D'UN DCR À UN AN.....	126
3.4. ÉVALUATION DE LA SURVIE À UN AN DES PATIENTS.....	127
4. DISCUSSION.....	128
4.1. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE .....	128
4.2. FORCES ET FAIBLESSES .....	130
4.3. COHÉRENCE EXTERNE .....	131
4.4. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET PERSPECTIVES D'AVENIR.....	137
CONCLUSION .....	138
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	146

## INTRODUCTION

Depuis la première description de la maladie d'Alzheimer par Alois Alzheimer en 1906, la connaissance, la prise en charge, et surtout le traitement des pathologies démentielles du sujet âgé ont relativement peu évolué comparativement à d'autres pathologies qui bénéficient aujourd'hui d'un traitement efficace. Mais depuis peu, divers facteurs ont favorisé et rendu nécessaire l'avancée des recherches dans ce domaine.

En premier lieu, la nature même de ces pathologies, intimement liées au vieillissement, impose d'améliorer leur prise en charge dans une population qui justement vieillit rapidement. La France a déjà subi des changements démographiques considérables au cours du siècle dernier avec par exemple une augmentation de 2,1% en 1901 à 8,9% en 2010 des personnes âgées de plus de 75 ans selon l'INSEE. Ce processus va se poursuivre selon les démographes, et en dehors de notre pays, le monde entier va connaître dans les années à venir la même évolution de sa population, en grande partie grâce aux progrès sanitaires et médicaux. Des pays comme le Brésil ou la Chine sont en train d'assister à ce phénomène qui, selon toute vraisemblance, devrait être encore plus rapide. La France a mis 100 ans à passer de 7% à 14% de personnes de plus de 65 ans, mais ces deux pays devraient mettre seulement 25 ans pour arriver au même résultat [1]. S'il existe peu de certitude absolue dans le domaine des pathologies neurodégénératives, l'âge en est le premier facteur de risque.

L'une des conséquences du vieillissement de la population est l'explosion du nombre de patients touchés par une pathologie cognitive. Cette augmentation du nombre de cas de démence s'accompagne d'un coût financier et humain important, faisant de la démence un enjeu de société.

Les recherches ont permis l'émergence de plusieurs déterminants des pathologies démentielles et notamment de la maladie d'Alzheimer (MA). Les études sur les facteurs de risque notamment ont mis en évidence le rôle des facteurs socio-économiques, environnementaux, et nutritionnels entre autres. Depuis peu, les facteurs de risque cardiovasculaire, qui étaient déjà connus pour favoriser la démence vasculaire, ont été de plus en plus souvent incriminés dans la genèse de la MA [2].

La physiopathologie de la MA est également de mieux en mieux connue. Les dégénérescences neurofibrillaires, les plaques séniles, et l'atrophie corticale sont des lésions neurologiques identifiées depuis plusieurs années. Mais plus récemment, les mécanismes biochimiques menant à leur apparition ont été mis au jour, et d'autres hypothèses physiopathologiques ont été avancées. La mise en évidence d'une relation entre les facteurs

de risque cardio-vasculaire et la MA a concouru notamment à l'hypothèse d'un rôle de l'hypoperfusion cérébrale.

Les progrès en matière de physiopathologie se sont accompagnés d'avancées notables dans le domaine des examens complémentaires permettant la mise en évidence des lésions neurologiques in vivo. Cette amélioration des capacités diagnostiques a bouleversé la conception de la MA en permettant une identification de plus en plus précoce des sujets susceptibles d'être atteints. Une nouvelle définition englobant la MA dans son ensemble et non plus seulement comme une forme de démence a ainsi pu être édictée laissant envisager une prise en charge rapide dans l'histoire de la maladie, et non plus avant sa survenue [3].

En l'absence de traitement efficace, l'anticipation est essentielle pour prendre en charge le déclin cognitif associé aux pathologies démentielles de manière optimale. La recherche des facteurs pouvant influencer l'évolution des patients atteints de démence prend ici toute son importance. Un concept relativement récent, le déclin cognitif rapide (DCR), a permis d'individualiser une population particulièrement à risque [4]. La définition du DCR n'est pas encore établie de manière consensuelle, et ses causes ne sont que très partiellement connues, mais les études concordent à dire que la mortalité et la dépendance notamment sont plus élevées chez ce type de patient.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie très fréquente chez les patients âgés, avec une prévalence de 12% chez les plus de 60 ans en France [5]. Au vu des liens établis récemment entre les pathologies démentielles et cardio-vasculaires, il nous est apparu intéressant de poser la question de l'impact de l'insuffisance cardiaque et de sa conséquence directe, l'hypoperfusion cérébrale, sur le déclin cognitif.

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer les conséquences de l'insuffisance cardiaque sur l'évolution cognitive des patients déments hospitalisés dans le service de Post-Urgence Gériatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Dans le même temps, nous nous sommes intéressés à l'impact du DCR sur le devenir du patient en termes de réadmission à un an, à l'impact d'une pathologie aiguë sur la mortalité des patients déments, ainsi qu'aux profils des patients déments hospitalisés au Post-Urgence Gériatrique.

# PREMIÈRE PARTIE

# 1. ÉTAT DES LIEUX DES POPULATIONS GÉRIATRIQUES ET PERSPECTIVES

## 1.1. DÉFINITIONS

### 1.1.1. Le vieillissement

Le vieillissement peut être défini comme un processus physiologique concourant à l'ensemble des modifications physiologiques durables survenant après la phase de maturité. La notion de physiologie exclut les modifications induites par les maladies. Le vieillissement a pour caractéristiques d'être progressif, universel, et classiquement inéluctable et irréversible, même si aujourd'hui il apparaît comme modulable pour certains aspects [6].

### 1.1.2. L'âge de la vieillesse

L'âge de la vieillesse connaît plusieurs définitions. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Une définition sociale retient l'âge de cessation de l'activité professionnelle, ce qui revient à entrer dans la vieillesse à 55-60 ans, soit relativement précocement pour cette tranche de population en grande partie autonome et active. Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans (également utilisé en gériatrie et qui correspond pour beaucoup d'auteurs à l'âge du début d'apparition des déficits) est pertinent. Enfin l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans [7].

### 1.1.3. La vulnérabilité

La vulnérabilité est un concept très utile pour comprendre les effets du vieillissement sur l'organisme et la fragilité des sujets âgés vis-à-vis de certaines maladies ou agressions. D'une façon générale, le vieillissement a pour conséquence de diminuer les réserves de l'organisme, capacités fonctionnelles qui ne sont pas utilisées dans les conditions de base, mais mises en jeu dans des circonstances comme l'effort, le stress, les agressions, ou encore les maladies. Aussi l'organisme âgé est moins capable de répondre et de faire face dans ces situations, ce qui décrit la vulnérabilité (figure 1) [6].

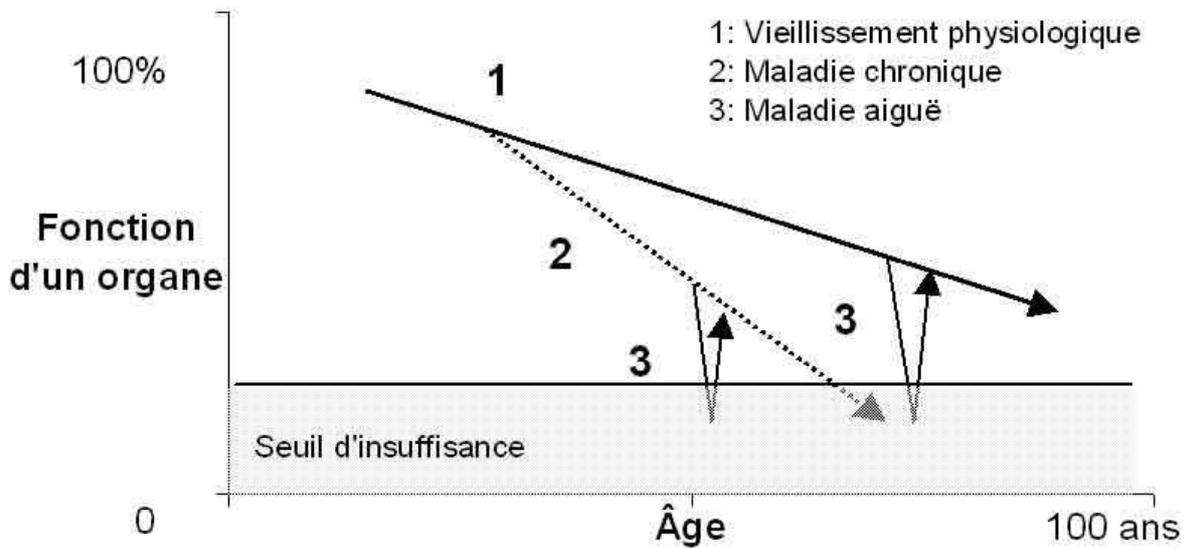


Figure 1 : Schéma 1+2+3 de J.P. Bouchon

#### 1.1.4. L'espérance de vie

Elle correspond à la durée de vie moyenne que peut espérer vivre les personnes d'une classe d'âge donnée. La plus utilisée est l'espérance de vie à la naissance, elle progresse chaque année depuis plusieurs décennies. A tout âge, on peut définir une espérance de vie qui se réduit à mesure que l'âge augmente, mais qui reste non nulle [6].

#### 1.1.5. L'espérance de vie sans incapacité

C'est le nombre moyen d'années que peuvent espérer vivre sans handicap les personnes d'une classe d'âge donnée. Elle augmente plus rapidement que l'espérance de vie, ce qui indiquerait une diminution du nombre d'années de vie avec handicap dans la population âgée [6].

### 1.1.6. La longévité

Elle correspond à la durée de vie maximale observée pour une espèce. Elle est déterminée génétiquement et extrêmement variable d'une espèce à l'autre. La longévité humaine légalement prouvée est détenue par Jeanne Calment qui a vécu 122 ans [6].

## 1.2. REPRÉSENTATION DE LA PERSONNE ÂGÉE DANS L'HISTOIRE

La place, le rôle et l'image des personnes âgées ont évolué avec les changements sociétaux et les différentes cultures.

### 1.2.1. Avant le XXème siècle

Le premier texte connu évoquant la vieillesse vers 2450 avant J.-C. est attribué à Ptah-Hotep, vizir du pharaon Tzezi. Il en dresse un tableau peu flatteur : « Comme est pénible la fin d'un vieillard ! Il s'affaiblit chaque jour ; sa vue baisse, ses oreilles deviennent sourdes ; sa force décline ; son cœur n'a plus de repos ; sa bouche devient silencieuse et ne parle point. Ses facultés intellectuelles diminuent et il lui devient impossible de se rappeler aujourd'hui ce que fût hier. Tous ses os sont douloureux. Les occupations auxquelles on s'adonnait naguère avec plaisir ne s'accomplissent plus qu'avec peine et le sens du goût disparaît. La vieillesse est le pire des malheurs qui puisse affliger un homme. Le nez se bouche et on ne peut plus rien sentir ». [8]

Cette image négative de la déchéance physique est contrebalancée par la gloire qu'il tire de sa propre longévité lorsqu'il s'adresse à son fils : « Puisses-tu vivre aussi longtemps que moi. Ce que j'ai fait sur la terre n'est pas négligeable. Le roi m'a accordé cent dix ans de vie et une faveur prééminente parmi les anciens, parce que j'ai bien servi le roi jusqu'à la mort ».

Si la société est favorable au grand âge dans la Grèce archaïque, ce n'est plus le cas dans la Grèce classique où le vieillard est l'objet de dérision. Le vieillard dans la plupart des sociétés et institutions grecques a un rôle effacé. La grande exception est Sparte [9]. Les institutions spartiates comprenaient la gèrousia ou conseil des anciens qui était une assemblée de 28 hommes d'âge supérieur à 60 ans élus à vie. La gèrousia avait plusieurs prérogatives notamment judiciaires et concernant la politique intérieure.

Au Moyen Âge, on observe une nouvelle fois de grandes variations de la représentation de la personne âgée. La période classique (Xème – XIIIème siècle) a été caractérisée par une certaine prééminence de la jeunesse où les vieillards sont peu considérés, mais la période suivante (XIVème – XVème siècle), marquée par la survenue de guerres et d'épidémies de peste (qui touche plus particulièrement les sujets jeunes), remet la personne âgée en valeur, la vieillesse incarnant la résistance, la durée.

La Renaissance est à nouveau une période où le culte de la jeunesse est prédominant et où la population âgée est méprisée. Il faut attendre le début du XVIIIème siècle pour observer une évolution de la condition des vieillards jusque-là définie de manière peu flatteuse. Le vieillard assimilé aux estropiés, aux miséreux, symbolise une déchéance irrévocable [10].

Au XVIIIème siècle, apparaît la notion de « bon vieillard ». Des intellectuels comme Voltaire (1694-1778), ou Diderot (1713-1784) donnent une image positive de la vieillesse. Une politique d'assistance publique et privée se met en place dans la plupart des pays européens afin de lutter contre ce déclassement par l'âge et de diminuer la mendicité et l'errance. La monarchie française inaugure avec les pensions militaires, une nouvelle politique dans laquelle le devoir moral d'assistance fait place à un droit social reconnu [10].

Le XIXème siècle est marqué par de nombreuses réformes sociales améliorant la condition des plus âgés :

En 1801, l'arrêté du 27 nivôse an IX aboutit à la création du Conseil Général des Hospices (CGH) de Paris qui formalise la prise en charge des vieillards.

La loi du 9 juin 1853 organise un régime de pension par répartition des fonctionnaires géré par l'État et fixe l'âge normal de départ à la retraite à 60 ans et à 55 ans pour les travaux pénibles.

De 1883 à 1889, Bismarck édifie le système allemand de l'assurance sociale financée par des cotisations ouvrières et patronales.

1893 est l'année des lois sur l'assistance médicale gratuite.

Les lois du 9 mars 1891 puis du 9 août 1919 instituent puis précisent la notion d'obligation alimentaire qui sera introduite dans le code civil. La loi du 9 mars 1891 stipule par exemple que : « Les enfants doivent des aliments à leurs père et mère ou autres ascendants qui sont dans le besoin. La succession de l'époux prédécédé en doit, dans le même cas à l'époux suivant. Le délai pour les réclamer est d'un an à partir du décès et se prolonge, en cas de partage, jusqu'à son achèvement. La pension alimentaire est prélevée

sur l'hérédité. Elle est supportée par tous les héritiers, et en cas d'insuffisance, par tous les légataires particuliers, proportionnellement à leur émolument ».

### 1.2.2. À partir du XXème siècle

Le XXème siècle a été marqué par l'augmentation du nombre et de la proportion de personnes âgées, phénomène inédit qui s'est accompagné d'un bouleversement total de l'image du vieillard. Il existe de grandes différences entre les grands-parents nés avant la deuxième guerre mondiale et les personnes âgées que nous connaissons aujourd'hui qui vont faire leurs courses en voiture, voyagent en avion dans des pays lointains, et parlent même de leur sexualité.

En 1928, Alfred Savy proposait une notion de vieillissement de la population basée sur les personnes de plus de 60 ans. Elles étaient 12,7% en 1900, et 20,4% à la fin du XXème siècle [11]. Dans le même temps, l'espérance de vie à 65 ans a elle aussi nettement augmenté passant entre 1900 et 1991 de 11,5 à 20,1 ans pour les femmes, et de 10,5 à 15,7 ans pour les hommes. Elle s'est accompagnée récemment d'une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité qui entre 1981 et 1991 est passée de 8,8 à 12,1 ans pour les femmes, et de 8,8 à 10,1 ans pour les hommes [12]. Ces changements expliquent en partie la nouvelle image des personnes âgées qui, à 65 ans, sont de plus en plus autonomes et actives.

Le développement du système des retraites à la grande majorité de la population a généré un nouveau schéma social associant la fin de la vie professionnelle à la vieillesse. La « retraite à 60 ans » (décidée en 1982, le président étant lui-même âgé de 66 ans...), dans une population comme celle de la France, favorise par conséquent le passage dans la classe des « inactifs » de personnes qui ont pour la plupart conservé une bonne forme physique, créant un problème d'image chez ces personnes trop jeunes et en bonne santé pour être vieilles, et trop vieilles pour être jeunes. Cette population en plein essor a été très étudiée par les sociologues et les publicitaires qui ont proposé plusieurs « typologies comportementales » avec notamment deux éléments caractéristiques :

- L'adultocentrisme : Les personnes âgées tendent à se comporter sur bien des plans de la même manière que les adultes. « Bien vieillir correspond, dans cette perspective, à maintenir le plus longtemps possible le niveau d'activité de l'âge mûr ».

[13]

- Le principe de non oisiveté : ne pas chercher à s'occuper pendant sa retraite est perçu comme une anomalie comportementale. De plus en plus souvent on entend un jeune retraité se plaindre d'avoir encore moins de temps que lorsqu'il travaillait comme pour signifier qu'il reste actif malgré la fin de sa vie professionnelle.

Reste la peur du grand âge, associée à la perte d'autonomie, à l'institutionnalisation, aux troubles cognitifs... L'âge d'entrée dans cette phase a augmenté de plus d'une dizaine d'années sans changer totalement l'image des sexagénaires toujours associée à certains clichés peu flatteurs. Par exemple, l'institutionnalisation des personnes âgées, n'est pas aussi fréquente que l'on pourrait le penser puisque même pour le groupe des personnes âgées de plus de 90 ans, seulement 30 % des femmes et 15 % des hommes vivent en EHPAD ou en long séjour (tableau I).

Tableau I : Personnes vivant en maison de retraite ou en long séjour après 80 ans (1990)

	HOMMES	FEMMES
80 ans et plus	8%	15%
90 ans et plus	15%	30%

### 1.3. DÉMOGRAPHIE DE LA POPULATION ÂGÉE

Le changement d'image de la population âgée est intimement lié à son évolution démographique. L'explosion de la population âgée lors du siècle dernier a déjà bouleversé la conception que l'on se faisait d'un sexagénaire. Et les évolutions vont se poursuivre dans les prochaines années.

#### 1.3.1. La transition démographique

Elle désigne le passage d'un régime traditionnel où la fécondité et la mortalité sont élevées et s'équilibrent à peu près, à un régime où la mortalité et la natalité sont faibles et s'équilibrent également (Source INED) (figure 2).

Dans les pays industrialisés, on a assisté dans un premier temps à la baisse de la mortalité infantile, liée en grande partie aux progrès sanitaires, sans baisse de la fécondité, entraînant une inquiétude quant à ce surcroît de population. Puis, dans un second temps, la fécondité s'est mise à diminuer réalisant le phénomène de « transition démographique » décrit par Notestein en 1945. La théorie initiale supposait que la mortalité et la fécondité allaient s'équilibrer à des niveaux plus bas, mais la baisse de la mortalité que l'on pensait limitée par la longévité humaine n'a eu de cesse de s'accroître, et la fécondité a continué de baisser en dessous du seuil de remplacement des générations (2,1 enfants par femme). La conjoncture de ces deux phénomènes a entraîné un vieillissement important de la population. L'hypothèse de base de cette théorie dit que toutes les populations vont évoluer de cette façon avec des décalages de calendrier.

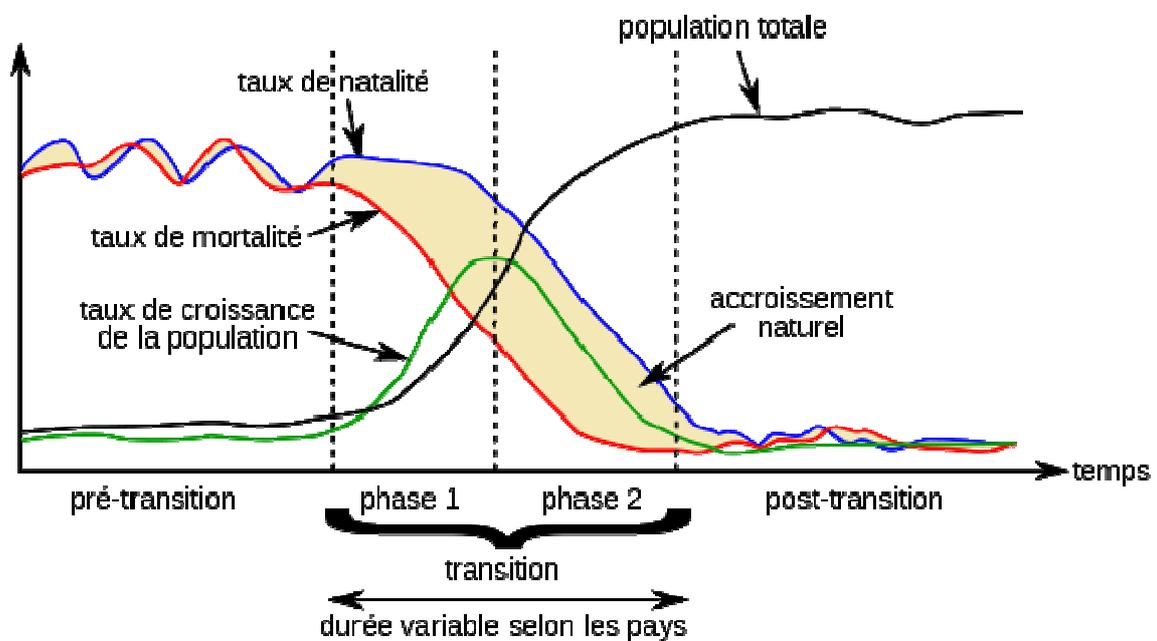


Figure 2 : Schéma explicatif de la transition démographique

### 1.3.2. La transition épidémiologique

Appelée également transition sanitaire, elle correspond à une période de diminution de la mortalité qui accompagne la transition démographique. Elle s'associe à une amélioration de l'hygiène, de l'alimentation et de l'organisation des services de santé et à une

transformation des causes de décès, les maladies infectieuses disparaissant progressivement au profit des maladies chroniques, dégénératives et des accidents.

### 1.3.3. Dans le monde

On estime à 551,5 millions le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans dans le monde en 2012. Et depuis un siècle, la proportion de cette tranche de la population n'a cessé d'augmenter. Mais cette évolution, bien qu'indiquant une tendance générale ne se déroule pas au même rythme dans toutes les régions du globe.

Plusieurs classifications de la transition démographique ont été proposées. En exemple, nous pouvons reprendre celle définissant trois grands modèles de transition démographique en fonction de leur durée et de leur amplitude, conditionnant l'évolution numérique de la population, et sa distribution en termes d'âge :

- Dans les pays développés d'Europe, la transition s'est amorcée très tôt (fin du XVIIIème début du XIXème siècle), et a été longue (un à un et demi siècle), de faible amplitude (1,5 à 1,6% d'accroissement au cœur de la transition démographique). Elle a accompagné les grands bouleversements économiques, sociaux et culturels de la révolution industrielle.
- Dans les pays en voie de développement, la transition démographique est récente (postérieure ou juste antérieure à la seconde guerre mondiale), donc courte et de forte amplitude (3-3,5%, jusqu'à 4% d'accroissement), et inachevée. La natalité qui atteint encore des niveaux élevés, combinée à une mortalité en baisse continue de dégager un accroissement important des populations. Dans ces pays, les transitions démographiques sont fragiles car elles n'ont pas été générées par des facteurs intrinsèques de développement et restent souvent sous l'influence d'une forte dépendance extérieure et/ou de rupture d'équilibre interne.
- Dans le dernier modèle dit accéléré, on rencontre des pays comme le Japon et d'autres petits états (Singapour) souvent insulaires (Maurice, Réunion, Antilles, île du Pacifique) où des bouleversements économiques et politiques récents ont eu des retentissements forts sur ces populations à faible inertie. On y décèle des transitions démographiques courtes de 30 à 40 ans et à forte amplitude (3,4% pour la Réunion en 1963).

Ce classement des transitions démographiques n'est évidemment pas exhaustif, celles-ci étant très variables parfois au sein d'un même pays (exemple du Brésil).

Cependant, il permet de comprendre que toutes les populations n'ont pas le même rythme de transition démographique, et ne sont donc pas au même stade évolutif. En conséquence, le vieillissement de la population qui se poursuit de manière progressive dans des pays comme la France, va se trouver majoré par le vieillissement rapide des populations ayant connu une transition démographique rapide et de forte amplitude. La majorité des personnes âgées vivent déjà dans des pays à revenu faible ou intermédiaire où la transition démographique présente ces caractéristiques. S'il a fallu 100 ans à la France pour passer de 7% à 14% de personnes âgées de plus de 65 ans, les démographes prévoient la même évolution en moins de 25 ans dans des pays comme le Brésil ou la Chine [1]. D'une manière plus générale, l'Asie et l'Amérique latine assistent déjà au vieillissement de leur population, et le phénomène va se majorer dans les années à venir, accélérant le vieillissement de la population mondiale de manière exponentielle.

L'Afrique reste pour l'heure le continent qui, du fait d'une natalité élevée et de difficultés sanitaires et environnementales affectant l'ensemble de sa population, ne connaît pas encore de vieillissement significatif.

L'âge médian le plus élevé est celui de l'Europe à savoir 39,2 ans en 2009, et le plus faible celui de l'Afrique qui était de 19,2 ans. Les démographes prévoient un accroissement de cet âge médian dans le monde entier. Il devrait atteindre entre 40 et 45 ans en Europe en 2050, mais ce phénomène touchera également l'Afrique où il devrait se situer entre 25 et 30 ans en 2050 traduisant le début du vieillissement des populations les plus jeunes [1]. Le vieillissement de la population est pour l'heure un problème touchant essentiellement les pays les plus développés, mais les pays émergents qui voient déjà leur population vieillir vont également y être confrontés dans un avenir proche, ou un peu plus lointain pour le continent africain, faisant du vieillissement un problème mondial.

#### **1.3.4. Au niveau européen**

L'Europe est le continent où le vieillissement de la population est le plus important. L'INSEE retrouvait une proportion de 21% de la population âgée de plus de 60 ans et 7,1% de la population âgée de plus de 75 ans en 2007. La majorité des pays européens sont au terme de leur transition démographique, et le processus menant au vieillissement de la population est bien avancé. Les différentes problématiques liées au vieillissement sont d'actualité, et les pouvoirs publics cherchent à pallier à leurs conséquences (retraite, canicule, dépendance...).

Au sein de l'Europe, l'Italie est le pays où les tranches des plus de 60 ans et des plus de 75 ans sont le plus représentées avec un pourcentage respectivement de 25,7% et de 9,6% de sa population totale.

La France quant à elle est à la treizième place pour la tranche d'âge des plus de 60 ans, mais à la troisième place pour la tranche d'âge des plus de 75 ans derrière l'Italie et la Suède, avec 8,5% de la population totale, et à la première pour les plus de 85 ans.

Une exception au sein de l'Union européenne est l'Irlande dont le taux de natalité élevé maintient une population relativement jeune.

### **1.3.5. En France**

La France est l'un des pays où la population est la plus vieille au monde. Comme décrit auparavant, deux facteurs sont essentiellement responsables de ce vieillissement : la baisse de la fécondité (de 2,67 en 1958 à 1,75 en 1998), et l'allongement de la durée de vie.

Au cours du XXème siècle, la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans a doublé. La population française a donc considérablement vieilli en un siècle passant par exemple d'une proportion de plus de 75 ans de 2,1% en 1901 à 8,9% en 2010. De plus, les prévisions actuelles portent à croire que ce phénomène va continuer dans les années à venir avec une estimation de la proportion de la population de plus de 75 ans à 15,6% en 2050 selon l'INSEE.

Ces dernières années, la population a continué à vieillir avec notamment un âge médian en progression constante ces dix dernières années (de 36,9 ans en 2002 à 39,3 ans en 2012 selon l'INSEE), malgré une augmentation de la fécondité relativement récente avec actuellement un peu plus de deux enfants par femme (la fécondité était légèrement supérieure à 1,5 enfants par femme en âge de procréer au cœur des années 90).

D'une manière générale, les pays occidentaux peinent à renouveler leur population sans s'appuyer sur l'immigration même si la fécondité se stabilise à un niveau satisfaisant.

### **1.3.6. Au niveau régional**

Le Limousin présente la particularité d'être la région la plus âgée de France, et ce phénomène ne date pas d'hier. En 1975, cette affirmation était déjà exacte avec 27% de personnes âgées de plus de 60 ans contre une moyenne française à 19%. Si la population

limousine vieillit moins vite que le reste de la France depuis 1990, elle reste la plus âgée et ce vieillissement va se poursuivre selon les prévisions des démographes avec 40% de la population âgée de plus de 60 ans en 2040 pour environ 30% en 2000.

L'augmentation la plus notable est celle des personnes âgées de plus de 85 ans dont la proportion dans la population totale a doublé entre 1975 et 1999, mais la part des 60 à 75 ans reste la plus importante pour l'instant avec 17,6% de la population totale en 1999. Il est à noter que l'augmentation la plus importante dans les années à venir devrait être celle des 75 à 85 ans avec l'arrivée des générations du baby-boom dans cette tranche d'âge [14].

## **2. PROBLÉMATIQUE DES TROUBLES COGNITIFS ET EN PARTICULIER DES DÉMENCES**

Les troubles cognitifs et leur cause principale chez les personnes âgées, la démence, sont, au vu du vieillissement de la population, le centre de nombreuses recherches visant à identifier et prévenir ses déterminants. Plusieurs théories ayant pour but d'explicitier le cheminement conduisant à la démence ont été développées.

### **2.1. DÉFINITION DES FONCTIONS COGNITIVES**

Elles rassemblent les différents processus psychiques aboutissant à la connaissance. La mémoire en est une composante essentielle. Les principales fonctions cognitives sont : la mémoire, le langage, les praxies, les gnosies, les fonctions exécutives, l'attention, et les autres fonctions intellectuelles (jugement, pensée abstraite, raisonnement...).

### **2.2. LES TROUBLES COGNITIFS LÉGERS OU MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

Le terme de troubles cognitifs légers ou Mild Cognitive Impairment (MCI) a été choisi pour la première fois à la fin des années 80 par une équipe de l'université de New York pour définir les individus présentant une altération des fonctions cognitives par rapport à la norme pour leur âge mais ne répondant pas aux critères diagnostiques de la démence. En 1991, Flicker montre que la plupart des patients âgés présentant des troubles cognitifs légers manifesteront une altération progressive des facultés mentales caractéristique de la démence. Il montre également qu'une approche diagnostique prudente associant un interrogatoire adéquat et des tests neuropsychologiques appropriés pourraient permettre de différencier les patients présentant des troubles cognitifs légers à risque d'altération cognitive et ceux dont le pronostic est bénin [15]. Au même moment, un intérêt croissant pour les premiers stades de développement de la maladie d'Alzheimer (MA) apparaît, et ces nouveaux critères favorisent l'étude des troubles cognitifs légers en tant que stade prodromique de la MA. De nombreuses études longitudinales ont alors été conduites sur les populations âgées, et elles ont dans l'ensemble retrouvé un passage de MCI à MA plus fréquent que dans la population générale [16] [17]. D'autres études, qui souvent utilisaient une définition plus globale du MCI, ont retrouvé chez certains sujets un retour à la normalité après un diagnostic de MCI traduisant un manque de stabilité dans le temps. L'homogénéité de l'entité clinique MCI est également remise en cause [18], et en conséquence les critères

du MCI sont affinés afin de prendre en compte son hétérogénéité [19]. En 2007, les critères diagnostiques de recherche de la MA sont revisités par Dubois et al. ouvrant la possibilité d'un diagnostic à un stade pré-démontiel de la MA [3]. Le concept de MCI est à nouveau remis en cause.

### 2.2.1. Définitions

Le MCI désigne un état de transition entre le vieillissement normal et la pathologie démentielle.

Sa définition est complexe en raison de la difficulté à différencier la population présentant un MCI, la population normale, et celle présentant une MA. Aussi plusieurs définitions ont été données dans le temps sans qu'un consensus complet n'ait été trouvé. Le MCI amnésique est défini par les critères suivants :

- Existence chez un patient de 50 ans ou plus d'une plainte mnésique, confirmée par un informant proche
- Plainte objectivée sur un test de mémoire par un score inférieur d'au moins 1,5 (dans certaines études, une déviation standard est retenue) écart-type par comparaison à une population témoin appariée sur l'âge et le niveau culturel
- Habituellement, les autres fonctions cognitives et le niveau d'effcience sont normaux, ce dont doit témoigner un Mini Mental State Examination (MMSE) supérieur à 26. Le patient peut néanmoins présenter des plaintes concernant d'autres domaines que la mémoire, mais avec des performances objectives dans les limites de la normale ou abaissées de façon non significative
- Les activités habituelles de la vie quotidienne sont préservées, bien que l'on puisse observer des altérations discrètes d'activités instrumentales complexes
- Globalement, le patient ne répondra pas aux critères diagnostiques de démence et sera classé 3 à la GDS (Global Détérioration Scale) et/ou 0,5 à la CDR (Clinical Dementia Rating) [20].

Afin de prendre en compte l'ensemble du champ de la cognition, une autre définition plus globale a été énoncée par un groupe de travail international :

- Sujet non normal et non dément (ne réunissant pas les critères DSM-IV-TR et CIM-10 du syndrome démentiel) ;
- Un déclin cognitif :
  - décrit par le patient ou par un proche et une altération objective d'au moins une fonction cognitive,
  - preuve d'un déclin au fil du temps des fonctions cognitives ;
- Des activités basiques de la vie quotidienne préservées ou une altération minimale des fonctions instrumentales complexes.

Une version légèrement modifiée excluant la nécessité d'une plainte cognitive subjective, celle-ci étant reconnue comme peu contributive pour évaluer le risque d'évolution vers une MA a également été utilisée [21].

### 2.2.2. Classifications

Plusieurs classifications ont été proposées au fil des remises en cause du concept de MCI. Dans un premier temps, une subdivision en trois sous-types a été utilisée :

- Le **MCI *amnésique*** lorsque la mémoire est spécifiquement affectée
- Le **MCI *single domain*** lorsqu'un autre domaine cognitif est spécifiquement affecté
- Le **MCI *multiple domain*** lorsqu'au moins deux domaines sont affectés [22].

Plus récemment, une division en quatre sous-types a été proposée :

- Le **MCI *amnésique simple domaine***
- Le **MCI *amnésique multiples domaines***
- Le **MCI *non-amnésique simple domaine***
- Le **MCI *non-amnésique multiples domaines***.

Chaque sous-type a été relié à une étiologie supposée (tableau II) [23].

Tableau II : Schéma associant les différents sous-types de MCI avec leur étiologie présumée

		Cause			
		Degenerative	Vascular	Psychiatric	Medical disorders
Amnesic mild cognitive impairment	Single domain	Alzheimer's disease		Depression	
	Multiple domain	Alzheimer's disease	Vascular dementia	Depression	
-----					
Non-amnesic mild cognitive impairment	Single domain	Frontotemporal dementia			
	Multiple domain	Dementia with Lewy bodies	Vascular dementia		

Chaque sous-type a également été associé à un risque accru pour un type spécifique de démence [24]. Mais ces résultats se sont révélés peu probants.

Cette classification est actuellement la plus utilisée, mais il est important de noter que différents syndromes définissant un déficit cognitif en l'absence de démence ont été conceptualisés sous différentes dénominations : l'oubli bénin lié à l'âge (*Benign Senescent Forgetfulness*), le LLF (*Late Life Forgetfulness*), l'AAMI (*Age-Associated Memory Impairment*), l'AACD (*Age-Related Cognitive Decline*), le *Mild Neurocognitive Decline*, le CIND (*Cognitive Impairment Not Demented*), le SCCI (*Sub Clinical Cognitive Impairment*)...

### 2.2.3. Épidémiologie

Les multiples définitions utilisées au cours des diverses études sur le MCI entraînent une importante variabilité de l'incidence et de la prévalence qui sont par conséquent dépendantes des critères diagnostiques appliqués [25]. Les chiffres publiés de prévalence varient considérablement selon les études (de 3-4% à plus de 35%). Les principaux facteurs contribuant à la variabilité des résultats dans les diverses études sont :

- Les critères de MCI retenus
- Le mode d'application de ces critères
- Le type de population ciblée
- Les normes de référence pour une performance normale.

Ces différents points concourant à la difficulté à définir de manière satisfaisante une entité clinique ont été commentés par Gauthier et Touchon [18], remettant en cause le concept de MCI en tant qu'entité clinique nécessitant un traitement défini par Petersen et Morris [23].

Pour exemple, l'incidence annuelle du MCI après 70 ans se situe entre 8 et 12 pour 1000 personnes par an dans l'étude PAQUID [26], et entre 8 et 77 pour 1000 personnes par an dans l'étude LEILA 75+ [25].

Dans cette même étude PAQUID chez les plus de 73 ans, la prévalence est de 20,6% [25], alors que la Cardiovascular Health Cognition Study rapporte une prévalence équivalente à 21,7% [27].

Une étude plus récente étudiant les prévalences des différents sous-types de MCI en appliquant deux séries de critères différents montre bien la difficulté à établir de manière précise une prévalence ayant valeur de référence puisque les valeurs variaient de 39,5% à 84,3% chez des patients venant en consultation pour une plainte cognitive dans un centre de mémoire [28].

#### **2.2.4. Diagnostic**

Le diagnostic de MCI est essentiellement clinique. Il n'existe pas de consensus pour les critères du MCI, aussi le diagnostic reste très dépendant des normes définies. Globalement, le patient doit présenter une altération cognitive par rapport à la normale sans entrer dans le champ de la démence. On utilise donc des outils simples d'appréciation des fonctions cognitives (questionnaires de plainte mnésique, test des cinq mots, fluences verbales, test de l'horloge, empans, MMSE...) [20]. La définition du MCI conduit également à l'évaluation des activités de la vie quotidienne par l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) à quatre items (utilisation du téléphone, des transports, gestion des médicaments, des finances). D'une part car leur altération si elle est importante tendra à diagnostiquer une démence plutôt qu'un MCI, et d'autre part car la restriction lors d'un MCI des activités de la vie quotidienne est prédictive d'une conversion en démence [27] [29].

Le diagnostic de MCI dépend également en grande partie du clinicien qui devra déterminer la limite entre un patient présentant un MCI et un patient dément [19].

### 2.2.5. Tendence évolutive

Le MCI est le plus souvent considéré comme la forme prodromique de la MA, mais il peut également évoluer vers d'autres formes de démence dégénérative, vasculaire, ou mixte [30], rester stable, voire même revenir à un état normal [31] [24]. Dans ces deux derniers cas, une pathologie « fonctionnelle » de nature psychoaffective a été avancée. Il est également intéressant de noter que l'évolution peut aussi se faire d'une sous-classe de MCI à une autre traduisant un diagnostic instable et non linéaire [32].

L'étude PAQUID chez les plus de 73 ans retrouve un taux de conversion annuel à 8,6% et un retour à la normale à deux ans à 25,9%, et à 40% à trois ans [33]. L'étude Préal réalisée dans quatorze centres français retrouve un taux de conversion vers la MA sur trois ans de 27,1% [34].

Pour les patients présentant un amnestic-MCI, le taux de conversion se situe entre 10% et 15% par an, pour un taux de conversion de 1% à 2% par an dans le groupe contrôle [22] [35], soit 5 à 6 fois plus fréquent chez les patients présentant un MCI.

La valeur habituellement retenue est de 12% [22] de conversion par an. Les données de la Mayo Alzheimer's Disease Research Center qui a suivi un groupe de sujets pendant plus de dix ans a retrouvé un taux de conversion vers la démence type Alzheimer légèrement supérieur à 80% sur six ans.

Les patients atteints de MCI évoluent donc plus fréquemment vers la démence que la population témoin. La majorité évolue vers la démence type Alzheimer mais certaines données évoquent une différence évolutive entre les différents sous-types. Ainsi si le amnestic MCI multiples domaines évolue très fréquemment vers la MA, le non-amnestic MCI multiple domain semble évoluer plus fréquemment vers une démence autre que la MA, et le non-amnestic MCI single domain semble lui plus fréquemment que les autres se normaliser [24].

Plus récemment, une étude a montré que l'évolution du MCI est dépendante du nombre de domaine concerné. Le MCI multiple domain entraîne plus souvent une démence et moins souvent une normalisation que le MCI single domain [34]. L'existence d'une altération de la mémoire quant à elle ne semble pas modifier l'évolution du MCI [32]. Mais une fois de plus les données sont contradictoires puisqu'une autre étude retrouve des taux de conversion vers la démence différents entre les sous-types amnestic MCI et non-amnestic MCI [29] [24].

## 2.3. LES DÉMENCES

Les pathologies démentielles sont et seront à l'avenir des préoccupations majeures de nos sociétés modernes. De nombreuses recherches leurs sont consacrées, en particulier pour la MA.

Le MCI était une première tentative de compréhension du fonctionnement de la MA, mais ce concept reste peu satisfaisant. Les récentes publications ont abouti à une nouvelle définition associant les données cliniques, radiologiques et biologiques. Cette nouvelle définition décrit la MA comme une entité clinique complète où les premiers signes cliniques et paracliniques sont considérés comme faisant partie intégrante du processus pathologique et non plus comme des états prédisposant.

### 2.3.1. Définition de la démence

Ce sont des pathologies neuropsychiatriques chroniques. On considère aujourd'hui que ces états sont marqués par l'altération d'au moins deux fonctions cognitives avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne [36]. Hormis les rares cas de syndromes démentiels potentiellement réversibles, l'évolution de ces pathologies s'accompagne d'un déficit progressif. Le diagnostic de démence repose sur quatre critères définis dans le DSM-IV-TR [36] :

- Des déficits cognitifs multiples
- Un retentissement de ces déficits sur le fonctionnement du sujet par rapport à son fonctionnement antérieur
- L'absence de rattachement exclusif des symptômes à un syndrome confusionnel
- La mise en évidence par des examens complémentaires d'éléments organiques ayant pu influencer l'apparition du syndrome démentiel.

### 2.3.2. Les définitions classiques de la maladie d'Alzheimer

Pendant longtemps, le diagnostic de la MA a été basé sur les critères du *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders 4th edition Text Revision* (DSM-IV-TR) (annexe 1), et du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (annexe 2). Ces

deux définitions impliquent une démarche diagnostique en deux temps avec tout d'abord l'identification d'un syndrome démentiel, puis l'application de critères basés sur les caractéristiques cliniques de la MA.

Cette approche de la maladie avait pour principaux défauts, la dissociation entre les critères cliniques et paracliniques (jusqu'alors limités aux examens post-mortem), et le manque de spécificité par rapport aux autres formes de démences. Devant ces insuffisances, une nouvelle définition incluant de nouveaux critères diagnostiques a été proposée.

### **2.3.3. Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer**

En 2007, de nouveaux critères définissant la MA ont été proposés par un groupe de travail international (annexe 3). Cette nouvelle définition englobe des données cliniques, biologiques et d'imagerie où les premiers signes de la MA précèderaient donc l'apparition d'une démence.

Les découvertes dans la physiopathologie de la MA et le développement d'examens biologiques et d'imagerie ont permis cette évolution.

### **2.3.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer**

Les principales lésions retrouvées dans la MA sont les plaques amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires, et l'atrophie corticale. Mais plus récemment, d'autres mécanismes ont été incriminés dans le développement de la MA et ont permis l'émergence de nouveaux examens à visée diagnostique.

#### **2.3.4.1. La plaque amyloïde**

Les plaques amyloïdes correspondent à l'accumulation extra-cellulaire de substance amyloïde contenant le peptide bêta-A4 ( $A\beta$ ), entourée de prolongements neuronaux en dégénérescence. Ce peptide est formé par clivage anormal d'une glycoprotéine présente de manière physiologique, le précurseur du peptide bêta-A4 (APP). Cette protéine, normalement clivée par des sécrétases en peptide p.3 non toxique ne peut être dégradée efficacement par les cellules environnantes et s'agrège avec différentes substances comme

l'Apolipoprotéine E, l'acétylcholinestérase, l' $\alpha$ -antichymotrypsine, la laminine, la fibronectine entre autres pour former la plaque sénile (figure 3).

La substance amyloïde pourrait être délétère en captant des métabolites utiles pour les neurones, en induisant une réaction inflammatoire, et la formation de radicaux libres ce qui expliquerait l'aspect dystrophique des neurones situés autour des plaques séniles.

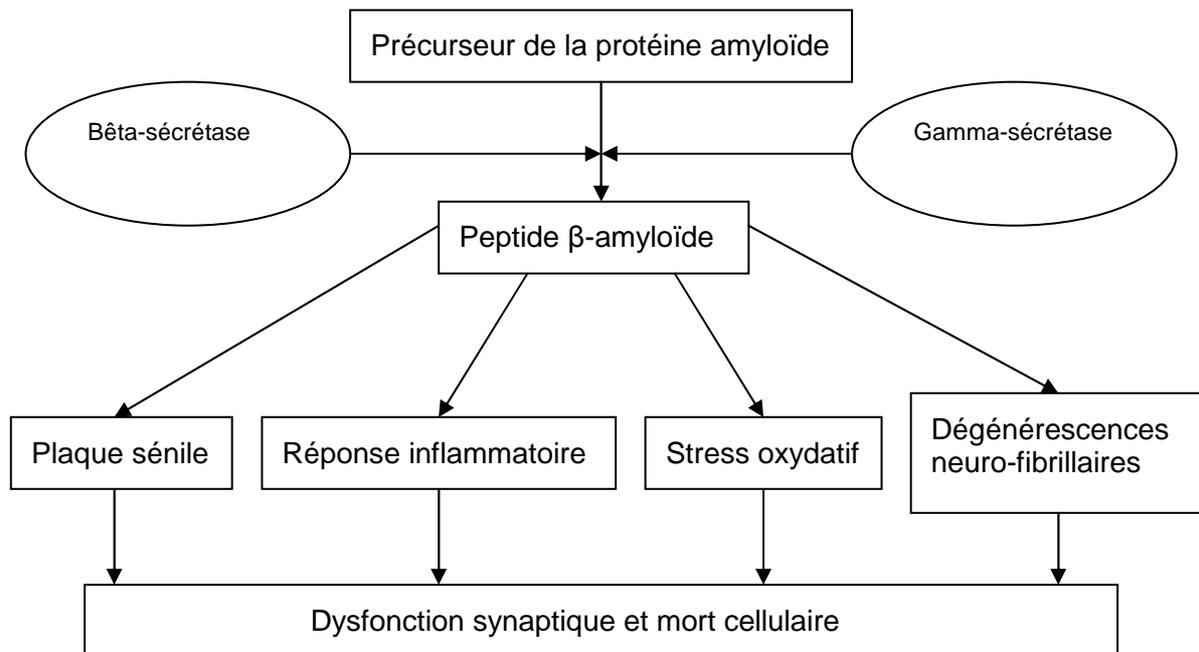


Figure 3 : Schéma de la cascade amyloïde

L'apparition des plaques amyloïdes peut être due au vieillissement normal, et l'accumulation anormale lors de la MA est inexplicée même si la responsabilité de certains facteurs environnementaux a été avancée.

#### 2.3.4.2. Les dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) objectivées à l'intérieur des cellules sont liées à la présence anormale d'une protéine tau hyperphosphorylée entraînant une altération du système de transport tubulaire.

La protéine tau est une macromolécule essentielle à la stabilité de la tubuline. La tubuline est quant à elle le constituant majoritaire de l'assemblage des microtubules formant le cytosquelette des axones.

La protéine tau normalement phosphorylée (2 à 3 fois au lieu de 5 à 9 fois dans la MA), joue un rôle dans le processus de polymérisation/dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal. Cette protéine se détache périodiquement des microtubules avant d'être remplacée et dégradée chez le sujet sain. La phosphorylation régule l'affinité de la protéine tau pour les microtubules. En cas d'hyperphosphorylation, la protéine tau ne peut plus jouer son rôle entraînant une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraînerait la dégénérescence du neurone. Il se forme trois variants intracellulaires insolubles et pathologiques de la protéine tau (tau 55, tau 64, tau 69) qui s'agrègent par paires hélicoïdales de filaments. Après glycosylation, ces filaments forment les dégénérescences neurofibrillaires. Les MAP-kinases (Mitogen Activated Protéin) sont les kinases essentiellement responsables de la phosphorylation. Différents facteurs pourraient être responsables de leur activation : diffusion intraneuronale de substance amyloïde, stimulation du glutamate induisant une entrée calcique. Un mécanisme de dégradation des protéines tau anormales existe. Il est basé sur la liaison à l'ubiquitine qui signale au protéasome 26 S ATP-dépendant les protéines à dégrader. Dans la MA, le peptide bêta-amyloïde inhibe le fonctionnement du protéasome conduisant à l'accumulation et à l'agrégation des protéines tau phosphorylées dans les DNF.

#### **2.3.4.3. L'atrophie corticale**

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une atrophie principalement corticale. Cette atrophie découle de la mort des cellules pyramidales du cortex faisant suite à l'apparition des DNF. L'atrophie concerne essentiellement le lobe temporal, le lobe pariétal, et une partie du cortex frontal et du gyrus cingulaire. Cette atrophie peut entraîner une perte de poids du cerveau de 8% à 10% chez les sujets atteints alors que dans le même temps elle se limite à 2% chez les sujets sains. Le rétrécissement du cortex est particulièrement marqué au niveau de lobe temporal interne, la région de l'hippocampe, qui est vulnérable dès les premiers signes de la maladie.

Cette atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyaux basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe).

#### **2.3.4.4. L'hypométabolisme**

Aux stades précoces de la MA, la tomographie à émission de positons (PET-scan) a montré une réduction de la consommation de glucose dans le cerveau des patients. Des études ont rapporté que ce phénomène est dû en partie à une diminution de l'activité du signal de transduction des récepteurs à l'insuline.

#### **2.3.4.5. L'hypoperfusion cérébrale**

De plus en plus d'éléments sont en faveur d'un rôle des facteurs de risque vasculaire dans la survenue des maladies neurodégénératives. En 2002, une étude a montré qu'une diminution du flux sanguin dans le gyrus cingulaire postérieur, évalué grâce à la tomographie à émission de positons pourrait apparaître deux ans avant l'apparition des signes cliniques de la MA [37]. Depuis lors plusieurs recherches ont montré l'importance de l'hypoperfusion dans le développement de la MA. Une étude a notamment montré que le flux sanguin cérébral serait 20% moins important chez le patient atteint de MA par rapport au patient indemne de la maladie traduisant un probable rôle de l'hypoperfusion cérébrale dans la genèse de la MA (figure 4) [38]. Les études sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont également montré que les hypersignaux de la substance blanche, qui apparaissent avec l'âge et certaines pathologies cérébrales, correspondent à des zones moins bien perfusées que la substance blanche apparaissant normale à l'IRM [39]. Très récemment, il a été montré que l'hypoperfusion cérébrale globale était présente chez les patients présentant les signes d'un MCI amnésique. Cette constatation laisse à penser que des modifications de l'hémodynamique cérébrale pourraient apparaître au stade prodromique de la MA. Leur mise en évidence pourrait être réalisée à moindre coût y compris chez les patients alités grâce à l'échographie couleur et à la spectroscopie [40]. Tous ces éléments sont en faveur d'un possible rôle de l'hypoperfusion cérébrale dans la détection précoce de la MA.

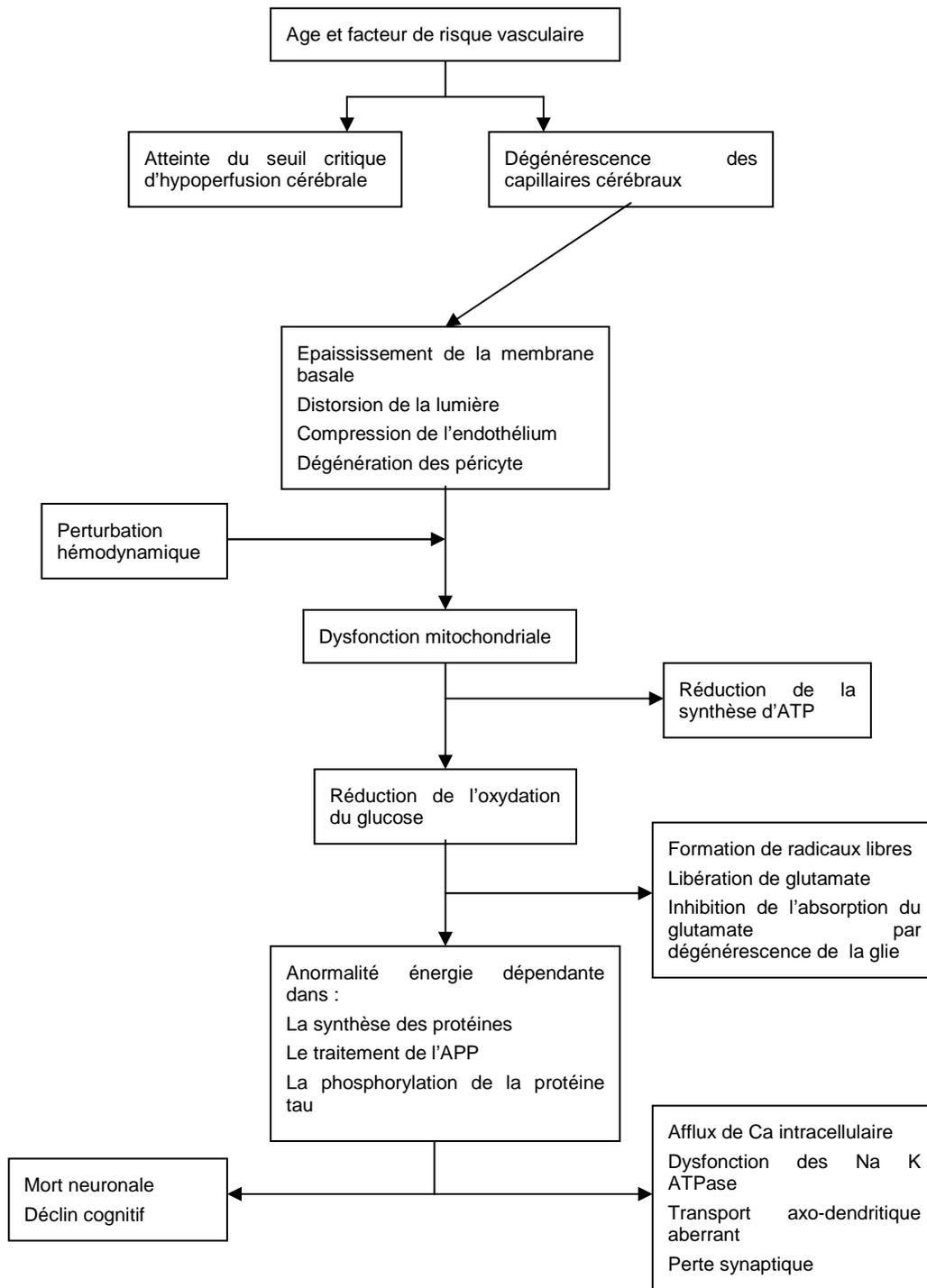


Figure 4 : Proposition d'un modèle pathologique de la maladie d'Alzheimer

#### 2.3.4.6. Le stress oxydatif

Une corrélation entre des mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial et la MA a été mise en évidence. Les gènes mis en cause sont ceux des cytochromes oxydases (CO) I et II qui font partie de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie. Ces mutations ont pour conséquence une réduction de l'activité des CO et donc une accumulation des radicaux oxygénés actifs. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la baisse des taux des CO dans le cerveau des patients atteints de MA, les déficits du métabolisme énergétique et le rôle des radicaux libres dans cette pathologie. Le schéma physiopathologique pourrait être le suivant :

Mutation de l'ADN mitochondrial → baisse des CO → augmentation des radicaux libres (RL) → augmentation de la peroxydation lipidique membranaire → diminution de l'entrée du glucose dans le neurone → baisse de l'activité des ATPases → augmentation de la vulnérabilité des neurones à l'excitotoxicité et à l'apoptose.

#### 2.3.4.7. L'inflammation

Des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur des anti-inflammatoires contre la survenue de la MA chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. A partir de cette donnée, il a été mis en évidence la présence en abondance de cytokines (en particulier l'interleukine-1-b) dans le cerveau atteint de MA. Cette cytokine ou un autre médiateur de l'inflammation, peut-être le complément, pourrait jouer un rôle dans la neurotoxicité de la protéine amyloïde.

L'accumulation de l'A $\beta$  semble induire une activation locale de la microglie et des astrocytes qui libèrent alors les cytokines et des protéines de phase aiguë. L'interleukine-1 active la synthèse de l'APP. Sa production en excès pourrait saturer l' $\alpha$ -sécrétase et dévier le métabolisme de l'APP vers la bêta-amyloïde. D'autre part, les cellules gliales sont responsables de la synthèse des Apo E qui elles-mêmes jouent un rôle important dans l'amyloïdogenèse. En effet, l'isoforme la plus fréquente Apo E3, se lie à la forme soluble de l'APP en masquant le(s) domaine(s) responsable(s) de l'activation de la microglie. De ce fait, la réaction inflammatoire n'a pas lieu. L'Apo E4 possède une affinité beaucoup plus faible pour la forme soluble de l'APP permettant ainsi l'inflammation. Ce processus inflammatoire peut enfin générer une augmentation locale des radicaux libres.

### 2.3.4.8. Les neurotransmetteurs

Les lésions de la MA touchent principalement les voies cholinergiques mais d'autres régions sont atteintes également. Il en résulte une diminution parfois massive des taux de neurotransmetteurs circulant dans le cerveau. Le déficit cholinergique peut atteindre jusqu'à 90% dans les stades sévères de la maladie et concerne le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, la bandelette diagonale de Broca, le septum, le striatum et le thalamus. Le déficit somatostatinergique touche le néocortex et l'hippocampe. La baisse des concentrations peut atteindre 60%. Il existe également des modifications concernant les récepteurs, en particulier à l'acétylcholine. La densité des récepteurs nicotiques baisse au niveau du cortex, alors que celle des récepteurs muscariniques se maintient dans les régions corticales et hippocampiques. Des traitements par agonistes muscariniques ont été créés suite à cette découverte. La répercussion de la MA sur plusieurs systèmes de neurotransmission pourrait expliquer les limitations des traitements exclusivement cholinomimétiques (tableau III).

Tableau III : Déficiences en neurotransmetteurs autres que cholinergiques et somatostatinergeries

Neurotransmetteur	Évolution dans la maladie d'Alzheimer
Neuropeptide Y	Diminution dans le cortex temporal et l'hippocampe
Substance P	Diminution dans le néocortex et l'hippocampe
Corticolibérine (CRF)	Diminution dans le cortex, le noyau caudé
Noradrénaline	Diminution de 30% à 40% dans le cortex et l'hippocampe
Sérotonine	Diminution dans les structures corticales et sous-corticales
Dopamine	Pas d'altération
GABA	Diminution modérée dans le cortex et l'hippocampe

### 2.3.4.9. La génétique

Plusieurs mutations génétiques ont été associées à la MA grâce à l'étude de cas familiaux de cette maladie. Cependant, l'existence de formes familiales ne doit pas conduire à conclure que c'est une maladie héréditaire. Quatre gènes ont été identifiés.

Les mutations sur le gène de la PS-1 sont les plus fréquentes aboutissant en règle générale à un début précoce de la maladie (il a été rapporté des cas de début à 30 ans). L'évolution est rapide et peut comporter des myoclonies et des crises d'épilepsie. Les mutations du gène de la PS-2 sont plus rares (cas des Allemands de la Volga). La maladie se déclare vers 55 ans mais ne montre aucune différence clinique avec la forme sporadique. Les mutations des gènes des présénilines auraient pour conséquence une altération de l'homéostasie calcique dans le réticulum endoplasmique, une augmentation du stress oxydatif mitochondrial et de l'apoptose.

Le gène de l'APP présente de rares mutations (moins de 30 familles connues aujourd'hui dans le monde). La maladie débute vers 50 ans et présente une évolution classique.

Les formes héréditaires de la MA représentent 10-15 % de l'ensemble.

L'apolipoprotéine E est une molécule très répandue dans l'organisme où elle joue, notamment, un rôle de transporteur du cholestérol. Le gène de l'Apo E existe sous la forme de trois allèles : e2, e3, e4.

L'Apo E4 est un facteur de risque majeur de la MA tardive, qu'elle soit familiale ou sporadique. Inversement, l'Apo E2 semble être un facteur protecteur. L'isoforme la plus répandue de cette protéine est l'Apo E3.

L'Apo E4, après oxydation, forme un complexe avec la protéine amyloïde qui se retrouve dans les plaques séniles.

Tableau IV : Les gènes impliqués dans la MA

Gène	Chromosome	Molécule	Âge de survenue	Conséquences biologiques	Conséquences cliniques
APP	21	APP	Cinquantaine	Augmentation de la production d'A $\beta$ totale et A $\beta$ 42	MA familiale ou angiopathie amyloïde
S182	14	Préséniline 1	Quarantaine-Cinquantaine	Augmentation de la production d'A $\beta$ 42	MA familiale
STM2 ou E5-1	1	Préséniline 2	Cinquantaine	Augmentation de la production d'A $\beta$ 42	MA familiale
Apo E e4	19	Apo E4	Soixantaine et plus	Augmentation de la densité des plaques d'A $\beta$ et des dépôts vasculaires	Risque supérieur de MA
CO I et CO II	ADN mitochondrial	Cytochromes oxydase I et II	Soixantaine et plus	Stress oxydatif, déficits métaboliques	Risque supérieur de MA

#### 2.3.4.10. Les autres hypothèses physiopathologiques

Devant l'analogie entre la MA et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, il a été supposé qu'un agent infectieux pourrait jouer un rôle dans le développement de la MA, mais aucun n'a été retrouvé pour l'heure.

La présence d'anticorps auto-immun dirigé contre les cellules à prolactine a été avancée. En effet ce marqueur a été proposé devant sa fréquence élevée à plus de 90% chez les patients atteints par la MA [41].

Il a été supposé le rôle d'agents toxiques, notamment l'aluminium dans la genèse de la MA. Certaines études ont en effet retrouvé une concentration élevée d'aluminium dans le cerveau des patients atteints de MA. Les neurones les plus touchés comportent souvent une DNF. Un déficit en zinc a également été retrouvé. Plus récemment, une étude a montré une plus forte affinité des cellules endothéliales de certaines régions cérébrales comme l'hippocampe pour l'aluminium avec pour conséquence une activité pro-inflammatoire et potentiellement pathologique [42]. Une autre étude a avancé le possible rôle de l'aluminium sur le métabolisme hépatique avec pour conséquence une accumulation de cuivre responsable d'une oxydation cérébrale [43].

L'hypothèse radicalaire soutient l'idée selon laquelle le vieillissement est en partie lié aux attaques cellulaires provoquées par les radicaux libres, génératrices d'oxydations incontrôlées et de morts cellulaires neuronales. L'augmentation de la production de radicaux libres entraînerait une accélération du vieillissement cérébral déterminant les aspects anatomiques spécifiques de la MA.

### **2.3.5. L'apport des examens cliniques et paracliniques au diagnostic précoce de la MA**

L'existence d'une définition de la MA comportant une phase précédant la démence implique l'existence d'examens aptes à détecter les premiers signes de la maladie. A partir des modifications de l'organisme secondaires ou prédictives d'une MA, et des avancées dans le domaine des premiers signes cliniques, plusieurs examens ont été développés afin de détecter ces prodromes.

#### **2.3.5.1. Les marqueurs neuropsychologiques**

Des études ont montré un lien privilégié entre le développement d'une démence chez un patient MCI et plusieurs marqueurs neuropsychologiques. Entre autres, les altérations du rappel à long terme évaluable sur *l'échelle de Weschler* ou au *NYU Paragraph Recall Test*, les altérations des fonctions exécutives (repérables au *Trail Making Test A* et *B* ou au *Self-Ordering Test*), l'atteinte de la mémoire épisodique au *California Verbal Learning Test* [44] [45], la réduction de la fluence verbale au *Set Test*, et de la vitesse d'exécution psychomotrice [46] [47] [48]. L'altération du rappel à long terme semblant être particulièrement discriminante comme l'ont montrée les études longitudinales de 2 à 10 ans sur des échantillons hospitaliers [49] [50], une grande étude épidémiologique [51], et une

étude plus récente [52]. La Conférence de Consensus de l'International Psychogeriatric Association sur le MCI conseille l'utilisation pour la surveillance du *Montreal Cognitive Assessment* [30] associé au MMSE [43]. D'autres auteurs recommandent plutôt l'utilisation de la *Mattis Dementia Rating Scale* [53]. Une échelle d'évaluation remplie par un informateur de l'entourage semblerait également améliorer la capacité du MMSE à prédire l'évolution du MCI vers la démence [54].

Il est à noter que l'atteinte de l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living), associée au MCI, semble entraîner un taux de conversion en démence augmenté, et une accélération du processus faisant évoluer le MCI vers la démence [29] [46].

### 2.3.5.2. Les biomarqueurs

La recherche de marqueurs biologiques permettant de prédire l'évolution vers le stade démentiel de la MA est un domaine d'investigation très dynamique, sujet de nombreuses études.

Certains marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été proposés dans plusieurs études notamment T-tau, P-tau 181, A $\beta$ 42 (forme à 42 acides aminés de la protéine  $\beta$  amyloïde), et A $\beta$ 40 [45] [55] [56]. Dans la MA, la concentration d'A $\beta$ 42 est abaissée, alors que celle de T-tau et P-tau est augmentée. En cas de dépression, les marqueurs sont inchangés. Par contre, il existe des similarités évolutives en cas de démence fronto-temporale, de démence à corps de Lewy, et de démence vasculaire. Dans ces trois autres formes de démences, A $\beta$ 42 baisse, T-tau augmente légèrement, P-tau 231 semble être plus spécifique de la MA en particulier par rapport à la démence fronto-temporale [3]. La diminution du taux de A $\beta$ 42 dans le liquide céphalo-rachidien serait le marqueur le plus précoce d'une évolution vers la MA [57], les premiers signes apparaissant environ 25 ans avant le début des symptômes.

P-tau 231 et les isoprostanes pourraient également améliorer le diagnostic des patients atteints de MCI en association avec les tests cognitifs standards et la neuro-imagerie [45].

Tableau V : Sensibilité et spécificité des principaux biomarqueurs

Biomarqueurs	Sensibilité	Spécificité
Aβ42	86%	90%
T-tau	81%	90%
P-tau	80%	92%

Des biomarqueurs plasmatiques ont également été proposés comme le MR-proADM (MidRegional proADrenoMedullin) et le MR-proANP (MidRegional proAtrial Natriuretic Peptide) [58]. Une étude récente ayant mené des investigations sur 190 protéines plasmatiques a retrouvé quatre marqueurs semblant être altérés dans le MCI et la MA, l'apoE, le BNP, la CRP, et le polypeptide pancréatique [53].

### 2.3.5.3. Les marqueurs d'imagerie

Plusieurs marqueurs de neuro-imagerie ont été explorés dans le but de détecter les patients susceptibles de présenter une MA. La quantification volumétrique des hippocampes notamment a été une voie de recherche privilégiée, son atrophie ayant une valeur prédictive satisfaisante particulièrement le cortex entorhinal touché précocement dans la MA [59]. La réduction du volume des hippocampes semblerait également être un marqueur du degré d'altération cognitive, et pourrait faciliter la différenciation des différents sous-types de démence [60].

Un autre marqueur qui pourrait être supérieur au taux d'atrophie des hippocampes a été proposé, l'expansion des cornes temporales apparaît comme étant plus significative dans une étude récente [61].

Le volume cérébral dans la partie médiale du lobe temporal, le cortex cingulaire postérieur et orbitofrontal sont diminués dans la MA et à un moindre degré dans le MCI sous tendant une évolutivité, et des recherches récentes ont même montré une diminution de volume dans la partie antéro-médiale du lobe temporal précédent le stade de MCI [62].

L'imagerie fonctionnelle par TEP montre une diminution précoce du métabolisme dans les cortex associatifs pariéto-temporal et cingulaire postérieur associée à une altération de la

mémoire et des fonctions exécutives [63]. Des éléments semblent indiquer une diminution du métabolisme variant avec l'évolution de la maladie [64]. Le marquage pseudo-continu des spins artériels à l'IRM permettant de quantifier le flux sanguin cérébral pourrait également servir de marqueur évolutif de la MA [65]. La TEP permet également de détecter une fixation des plaques amyloïdes et de la protéine tau plus importante chez les patients MCI que chez les sujets sains [66].

L'amincissement du cortex temporal et du précuneus mesuré de manière automatisée semble également être prédictif d'une évolution vers la démence chez les patients MCI [67].

L'IRM de diffusion permet également d'apprécier la connectivité et l'activité des axones de la substance blanche précocement modifiées en particulier au niveau du cingulum chez les patients MCI [67]. Les hypersignaux de la substance blanche à l'IRM apparaîtraient relativement tôt dans la phase pré-symptomatique menant au MCI [68] et pourraient être corrélés à l'apparition d'une démence de type vasculaire [69].

La valeur prédictive des examens de neuro-imagerie n'est pas meilleure que celle des tests neuropsychologiques [70], mais l'association des examens de neuro-imagerie, des tests neuropsychologiques et des marqueurs biologiques permet d'améliorer la qualité du pronostic. La TEP semble être le marqueur de neuro-imagerie qui a la meilleure valeur prédictive [71].

La combinaison de ces trois types de marqueurs serait sans doute la meilleure méthode pour prédire la conversion du MCI en démence, et un outil diagnostique les associant a été proposé, le PredictAD tool [72]. Si les marqueurs biologiques et d'imagerie restent considérés comme des méthodes d'appoint pour l'heure du fait de leur coût élevé, les récentes avancées pourraient permettre à terme une utilisation plus large dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de MA.

#### **2.3.5.4. Les marqueurs électrophysiologiques**

L'électroencéphalographie aurait également un intérêt dans le pronostic du MCI via la P300, un potentiel évoqué dont la mesure des latences et des amplitudes pourrait améliorer le diagnostic et le pronostic des démences et du MCI [73] [67]. La place de cet examen est encore mal définie, mais son coût et sa réalisation potentiellement difficile le rendent peu applicable à la pratique courante pour l'heure.

### 2.3.6. La nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

Au vu des progrès réalisés en matière de diagnostic de la MA, une nouvelle définition a donc été proposée par un groupe de travail en 2007. Cette définition comprend une partie clinique avec la mise en évidence d'une atteinte de la mémoire épisodique, et une partie paraclinique avec la présence d'au moins un marqueur parmi les examens biologiques et radiologiques.

<p><b>Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E</b></p> <p><b>Core diagnostic criteria</b></p> <p>A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months</li><li>2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled</li><li>3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances</li></ol> <p><b>Supportive features</b></p> <p>B. Presence of medial temporal lobe atrophy</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)</li></ul> <p>C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Low amyloid <math>\beta_{1-42}</math> concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three</li><li>• Other well validated markers to be discovered in the future</li></ul> <p>D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions</li><li>• Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP</li></ul> <p>E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family</p> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <p>History</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sudden onset</li><li>• Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes</li></ul> <p>Clinical features</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits</li><li>• Early extrapyramidal signs</li></ul> <p>Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Non-AD dementia</li><li>• Major depression</li><li>• Cerebrovascular disease</li><li>• Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations</li><li>• MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults</li></ul> <p><b>Criteria for definite AD</b></p> <p>AD is considered definite if the following are present:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present</li><li>• Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present</li></ul>
---

Figure 5 : La nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

Cette nouvelle définition de la MA modifie complètement la signification des termes définissant le rapport du patient à la maladie. Par conséquent un nouveau lexique a été proposé pour accompagner l'évolution de la définition de la MA présenté dans l'annexe 3.

### 2.3.7. Épidémiologie des démences

L'épidémiologie des démences pose les mêmes difficultés que celle du MCI, celle de la validation et du repérage des cas. La plupart des études sur la population ont suivi une stratégie en deux temps avec une phase de dépistage permettant de repérer les sujets suspects de démence, et une phase de diagnostic comportant un examen clinique et des examens paracliniques nécessaires à la confirmation du diagnostic.

Cette stratégie pose le problème de la sensibilité et de la spécificité de l'outil utilisé pour détecter les sujets à risque, mais reste la plus utilisée pour des raisons de coût, d'acceptabilité et de faisabilité. Dans la majorité des cas, c'est le Mini Mental State Examination (MMSE) qui est utilisé dans cette phase de dépistage, malgré ses limites liées entre autres à la nécessité d'une adaptation du résultat en fonction de l'âge et du niveau socio-éducatif et les difficultés inhérentes à la sensibilité et à la spécificité de ce test évaluées pour un score seuil de 24 respectivement à 63% et 89% [74]. La conséquence de cela est l'erreur diagnostique par sous-évaluation ou sur évaluation des cas de démences.

Une autre stratégie basée sur l'étude des dossiers des médecins généralistes a parfois été utilisée (Italie, Grande-Bretagne), mais celle-ci est moins fréquente, et surtout moins efficace. L'absence de recherche active des cas de démences rendant plus douteuse la détection des démences légères et modérées, et ne prenant en compte que les cas où une prise en charge par le système de soin a été mise en place.

En France la majorité des données épidémiologiques sont issues de l'étude PAQUID, une étude de cohorte en population générale menée depuis 1989 en Gironde et en Dordogne sur une population de plus de 65 ans.

Cette étude a abouti à une estimation de la prévalence en 1989 [75], réévaluée en 1999 [80] sur les plus de 75 ans de la population initiale, et à des données d'incidence publiées après 5 ans et 10 ans de suivi. Les données de cette étude retrouvent une prévalence de 7,7% chez la population des plus de 75 ans lors du premier recueil de données et de 17,8% lors de la réévaluation des données à 10 ans. Elle nous montre également que la démence est très fréquente en institution avec environ 2/3 des sujets touchés dans cette sous population. La MA représente la plus grosse part avec 80%, 10% étant des démences vasculaires. Les données des études épidémiologiques concordent également sur une augmentation de la prévalence avec l'âge. Plus récemment une méta-analyse a permis de mettre en perspective les résultats obtenus jusqu'alors en matière de prévalence de la démence dans le monde. Elle retrouvait une prévalence de 5% à 7% de la démence chez les plus de 60 ans dans la majorité des régions du monde avec une

prévalence plus importante en Amérique latine (8,5%), et moins importante en Afrique subsaharienne (de 2% à 4%) avec une probable augmentation très importante du nombre de cas dans les pays les moins développés [76]. Cette étude reprend les chiffres retrouvés en 2005 dans l'étude Delphi consensus qui estimait le nombre de cas de démence dans le monde à 24,3 millions, avec une augmentation annuelle de 4,6 millions de cas, soit un nouveau cas toutes les sept secondes, et une estimation à 80 millions de cas en 2040 [77].

Tableau VI : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du genre selon différentes études en populations

	<b>EURODEM</b> <i>[78]</i>	<b>PAQUID</b> <b>(France)</b> <i>[79]</i>	<b>Faenza &amp;</b> <b>Granarolo</b> <b>(Italie) [80]</b>	<b>CHS</b> <b>(USA)</b> <i>[81]</i>
<b>HOMMES</b>				
65-69	1.6		0.76	13.7
70-74	2.9		1.8	
75-79	5.6	7.7	5.6	15.4
80-84	11.0	12.5	15.0	33.3
>85	18.0	23.9	23.8	42.9
<b>FEMMES</b>				
65-69	1.0		1.2	10.4
70-74	3.1		3.2	
75-79	6.0	5.7	6.0	20.6
80-84	12.6	16.6	13.1	32.6
>85	25.0	38.4	34.6	50.9

Les analyses réalisées à partir de huit études européennes menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) ont permis d'obtenir des chiffres pour chaque tranche d'âge avec un taux d'incidence moyen qui augmente fortement de 2/1000 personnes/an entre 65 et 69 ans à 70/1000 personnes/an après 90 ans [82].

Tableau VII : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires exprimée pour 1000 personnes par an, données du groupe EURODERM

Âge	Maladie d'Alzheimer		Démence vasculaire	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
65-69	0.6	0.7	0.5	0.8
70-74	1.5	2.3	1.9	2.4
75-79	1.8	4.3	2.4	3.6
80-84	6.3	8.4	0.1	0.6
85-89	8.8	14.2	0.9	2.3
90+	17.6	23.6	3.5	5.8

La plupart des études portant sur l'évolution de la fréquence des démences dans le temps sont peu contributives, plusieurs facteurs pouvant expliquer la variation des résultats. Pour exemple, dans l'étude PAQUID, l'augmentation de la prévalence entre le premier recueil de données et la réévaluation à dix ans [83] peut s'expliquer par la plus grande sensibilisation de la population à la problématique des troubles cognitifs et par le suivi de dix ans ayant potentiellement amélioré la qualité du diagnostic. Mais il est également possible que les démences soient devenues plus fréquentes du fait d'une meilleure prise en charge, de l'augmentation de la durée de vie, ou plus simplement d'une augmentation réelle de l'incidence. Plusieurs analyses ont été réalisées à partir des données recueillies de 1960 à 1984 à la Mayo Clinic de Rochester sans retrouver une réelle tendance globale à l'augmentation de l'incidence de la démence malgré une augmentation des taux après 85 ans [84]. La comparaison des études réalisées à des périodes différentes est quant à elle rendue difficile par l'évolution des critères diagnostiques et les différentes méthodes d'investigation.

### **2.3.8. Facteurs de risque et de protection dans la maladie d'Alzheimer et les démences**

La majorité des recherches sur les facteurs associés aux démences concerne la MA. Les travaux sur les démences vasculaires sont quant à eux centrés sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Devant l'absence de traitement efficace des pathologies démentielles, la recherche des facteurs de risque modifiables s'est accentuée. Les recherches se sont dans un premier temps concentrées sur les facteurs de risque vasculaire, puis plus récemment sur la nutrition et le mode de vie.

Certains éléments laissent à penser que les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à un âge avancé trouvent leur origine dans les périodes précoces de la vie et se cumulent tout au long de celle-ci [85]. Les recherches se sont donc orientées sur les années précédant le début de la maladie, mais également sur les périodes plus anciennes (notamment la période midlife entre 40 et 50 ans) ce qui rend les études difficiles du fait d'un suivi nécessairement long. Nous traiterons ici les facteurs de risque des démences en générale et de la maladie d'Alzheimer.

#### **2.3.8.1. Âge, sexe, et caractéristiques socio-démographiques**

L'âge est le premier facteur de risque de démence et de MA comme le montrent les données de prévalence et d'incidence précédemment citées.

C'est également à partir de ces données de prévalence qu'a été décrite une plus grande fréquence de la démence chez les femmes. Mais ces données se doivent d'être nuancées par les facteurs de confusion que représentent la durée plus longue de la maladie chez les femmes, et la fréquence plus importante des facteurs de risque de démence chez les femmes (le bas niveau éducationnel par exemple). Les données à ce sujet ne sont pas unanimes, mais deux méta-analyses ont montré une incidence plus importante de la démence chez la femme que chez l'homme [86] [87]. Ces résultats sont à moduler avec l'âge. Dans l'étude PAQUID par exemple l'incidence plus élevée chez les femmes n'est retrouvée qu'après 80 ans [88]. Plus récemment, une étude a retrouvé une différence de prévalence plus importante entre homme et femme aux âges élevés. La prévalence étant respectivement de 0,7% pour les femmes et de 0,6% pour les hommes entre 65 et 69 ans, et de 14,2% pour les femmes et 8,8% pour les hommes entre 85 et 89 ans [89].

Les facteurs de risque les plus fortement liés au développement d'une démence varient également en fonction du sexe selon une étude récente [90]. Les causes biologiques de cette différence entre les sexes pourraient être une morphologie cérébrale différente, une plus grande susceptibilité aux lésions pathologiques chez les femmes et une plus grande réserve cognitive chez les hommes. Des différences entre l'expression des enzymes anti-oxydatives et les changements hormonaux post-ménopause, ont aussi été évoquées.

Les premières observations de l'association entre bas niveau d'éducation et la démence ont d'abord été interprétées comme étant le reflet d'un biais diagnostique, les sujets avec un bas niveau d'études étant ceux qui avait de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques et qui étaient par conséquent plus facilement repérés. Mais les relations entre la démence et le niveau éducatif ne sont pas limitées à cette interprétation, et plusieurs études ont démontré le rôle de ce facteur dans le développement des pathologies démentielles [91] [92], même si certaines sont contradictoires [93]. La controverse reste présente, et entre 1990 et 2011, Sharp et Gatz ont retrouvé 51 études en faveur d'une liaison significative entre démence et niveau éducatif, 37 études n'en retrouvant pas [94]. A l'inverse, les sujets avec un haut niveau d'études auraient moins de risque de démence ou du moins un début des troubles plus tardif. La principale hypothèse associe le haut niveau d'éducation à une plus grande réserve cérébrale permettant au sujet d'utiliser, par exemple, plus de stratégies dans les fonctions de reconnaissance [95]. Une méta-analyse récente va dans le sens de cette hypothèse, confirmant l'augmentation du risque de démence en cas de faible niveau éducationnel, et définissant le haut niveau d'éducation comme un facteur protecteur [96]. Le niveau éducationnel est aussi un indicateur socio-économique, mais certaines études ont montré un effet de l'éducation indépendant de celui de la catégorie socio-professionnelle [97] ou des revenus [98]. Pour l'heure, on ne dispose pas d'analyse vie entière permettant d'analyser l'impact des facteurs socio-économiques sur le vieillissement cérébral de manière efficace, mais l'hypothèse d'un lien entre niveau éducatif et démence est communément acceptée.

Divers facteurs ayant comme principal point commun d'être liés au mode de vie paraissent influencer le développement d'une démence. Une revue longitudinale de 15 études en Europe et aux États-Unis nous permet de faire le point sur la place des activités et des contacts sociaux [99]. Mais il apparaît difficile de quantifier et d'apprécier le tissu social, et la diversité des outils utilisés rend la comparaison problématique. La diversité et l'intensité des activités intellectuelles sont réduites chez les personnes atteintes de la MA [100]. Cette activité intellectuelle moins développée peut être interprétée comme un facteur de risque, mais aussi comme un signe précoce de la maladie survenant bien avant que la maladie ne se déclare. L'activité physique appréciée avec des questionnaires évaluant le nombre, la

fréquence, ou la durée des activités physiques [101] ou plus simplement le temps de marche [102] représente un domaine important de la recherche. Les recherches sur la relation entre activité physique, démence, et maladie d'Alzheimer convergent vers un effet bénéfique de l'activité physique investiguée en moyenne 5 à 6 ans avant le diagnostic. Globalement, les études récentes retrouvent un effet positif de l'activité physique, intellectuelle, et du lien social sur la survenue de la démence [103], ou a minima sur le délai de survenue de la maladie [101]. Non seulement la prise en charge de ces facteurs pourrait permettre de réduire l'incidence de la démence, mais plusieurs études montrent également l'intérêt de cette prise en charge pour les patients chez qui une démence a été diagnostiquée [104] [105].

### **2.3.8.2. Consommation d'alcool et de tabac**

En ce qui concerne le tabac, facteur de protection connu pour la maladie de Parkinson, et présenté comme tel dans les premières études cas-témoins pour la maladie d'Alzheimer, les études prospectives [106] et les revues de la littérature [107] sont en faveur d'une augmentation du risque de démence et de MA chez les sujets tabagiques. Plus récemment, des études ont également démontré les effets néfastes du tabagisme passif sur le risque de survenue d'une démence [108-109]. Selon une étude expérimentale sur les rats, la consommation de cigarette induirait des changements synaptiques et d'autres altérations cérébrales favorisant la survenue de maladie d'Alzheimer et de la démence en générale [110].

En ce qui concerne l'alcool, les travaux issus de PAQUID ont dans un premier temps mis en évidence un rôle protecteur d'une consommation modérée de vin [111]. Certains travaux ont montré depuis lors un certain effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et non pas spécifiquement de vin dans le risque de MA [112]. Plusieurs hypothèses ont été émises justifiant cet effet protecteur par l'association de cette consommation modérée à un mode de vie protecteur, à une diminution du risque cardio-vasculaire, à une action directe sur le métabolisme de l'acétylcholine, ou plus spécifiquement pour le vin à un rôle des flavonoïdes. L'effet de la consommation d'alcool sur la survenue d'une pathologie démentielle reste cependant relativement flou. Une récente revue de la littérature a retrouvé sept études en faveur d'un rôle protecteur, trois en faveur d'un effet néfaste, et neuf n'ayant mis en évidence aucun lien entre alcool et démence ou MA [113]. Des études récentes ont relancé l'hypothèse d'un rôle protecteur de la consommation modérée de certains alcools comme le vin contenant du resvératrol et d'autres polyphénols [114] [115]. Certaines études

ont par contre mis en évidence l'effet délétère d'une consommation excessive d'alcool sur la survenue d'une démence [116]. En conclusion si une consommation modérée semble être protectrice et une consommation excessive néfaste dans l'évolution des pathologies démentielles, des études restent nécessaires pour définir avec précision les liens éventuels de l'alcool avec la démence notamment en fonction de la quantité et du type d'alcool consommé.

### **2.3.8.3. L'impact de la nutrition**

Les relations entre la nutrition et la démence sont le sujet de nombreuses recherches actuellement [117]. Plusieurs études ont montré l'impact des nutriments, des régimes alimentaires, de la nourriture et de la consommation de boissons sur la genèse de la démence.

Les mécanismes par lesquelles les nutriments affectent le développement de la démence restent mystérieux. La réduction du stress oxydatif et de l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde pourraient expliquer leurs effets [118] [119].

Plusieurs études sur le stress oxydatif et les dommages cellulaires qu'ils provoquent laissent à penser qu'une intervention sur ces facteurs pourrait avoir un rôle préventif sur la démence [120]. La vitamine A et le  $\beta$ -carotène grâce à leur capacité à réduire la formation des fibrilles et des peptides  $\beta$ -amyloïdes [119] comme cela a déjà été démontré in vitro sur l'effet anti-oligomérisation des peptides  $\beta$ -amyloïdes de ces deux nutriments [121]. Des études ont également retrouvé une concentration plasmatique basse de vitamine A et de  $\beta$ -carotène chez les patients atteints de la MA [122]. Les études sur la vitamine C sont contradictoires, certaines ne montrent aucun effet sur la survenue de la démence [123], mais la majorité suggère que la consommation conjointe de vitamine C et de vitamine E permettrait de réduire la prévalence et l'incidence de la MA [124]. En revanche, il n'existe pas de preuve de l'intérêt de la consommation de la vitamine E seule dans la prévention de la démence [125]. Les vitamines B (acide folique, vitamine B6 et vitamine B12) pourraient jouer un rôle en inhibant le stress oxydatif et en baissant la concentration d'homocystéine [126] [127]. Les concentrations élevées d'homocystéine sont en effet connues pour augmenter le risque de développer une MA [128]. Les données sont pour l'heure contradictoires, et il est impossible de confirmer le lien entre vitamine B et démence sans de nouvelles preuves [127]. Un taux bas de vitamine D a également été lié au développement d'une pathologie démentielle [129]. Mais à l'instar de la vitamine B des études plus poussées sont nécessaires avant de conclure à un éventuel impact sur la prévention de la démence

[130]. Le cuivre [131] et le fer [132] ont été évoqués comme facteur jouant un rôle sur la pathogénie de la démence, mais les données sont actuellement insuffisantes pour conclure. Le sélénium aurait potentiellement un rôle préventif dans la MA [133] mais aucune preuve formelle n'a encore été avancée. Enfin la déficience en zinc a été associée avec la perte cognitive chez les patients atteints de la MA [134], mais une nouvelle fois d'autres recherches restent à développer.

Certains aliments et certaines boissons influenceraient l'évolution cognitive de la population âgée. La consommation de poisson pourrait réduire le risque de démence et de MA en particulier chez les non porteurs de l'Apolipoprotéine E4 [143] [135]. Une étude prospective a également montré l'intérêt de la consommation régulière de poisson dans la réduction du risque de démence [145]. La consommation de légumes en particulier à feuille verte [136] pourrait ralentir le déclin cognitif, et la consommation de fruits et de légumes pourrait même réduire le risque de démence [147]. La consommation de café serait associée avec un risque moins important de développer une démence [137], et la consommation de thé a été associée à un moindre risque de déclin cognitif [138], mais dans les deux cas des études prospectives sont à réaliser pour conclure.

La consommation des principaux types d'acides gras plutôt que la consommation totale d'acide gras influe sur l'évolution cognitive avec l'âge. Globalement, la consommation importante d'acides gras mono-insaturés serait associée avec un meilleur fonctionnement cognitif alors que la consommation d'acides gras saturés aurait un effet négatif sur les capacités cognitives. Les apports en acide gras total, en acides gras polyinsaturés, et en acides gras trans ne semblent pas jouer de rôle significatif [139]. Le diabète de type 2 augmenterait le risque de démence [140]. Plusieurs mécanismes impliquant l'insuline [141] ou le glucose [142] ont été évoqués. Si certaines études ont montré les effets délétères d'un régime riche en glucose [143], d'autres n'ont pas retrouvé d'impact significatif de la charge glucosée dans l'alimentation [144]. Il est pour l'heure impossible de conclure dans ce domaine.

Certains régimes alimentaires sont considérés comme protecteurs vis-à-vis de la démence. On notera notamment l'intérêt du régime japonais traditionnel [144] et du régime méditerranéen [145] dans la prévention du risque de démence.

Plusieurs études retrouvent un lien entre obésité, surpoids, et maladie d'Alzheimer [152-153]. Ce lien doit être tempéré par le fait que l'obésité aurait un impact variable dans le temps. Dans la période « midlife », l'obésité augmenterait le risque de démence, alors qu'à un âge plus avancé elle diminuerait le risque de démence [154]. Cette observation doit être

mise en lien avec le fait que la démence se complique fréquemment de dénutrition qui semblerait être prédictive d'un déclin cognitif rapide [146]

#### **2.3.8.4. Facteurs de risque et maladies cardio-vasculaires**

La recherche sur le lien entre facteurs de risque cardio-vasculaire et démence est actuellement très dynamique, et de nombreuses études se consacrent à ce sujet. La nature modifiable de ces facteurs de risque renforce l'intérêt de ces recherches. Le déclin cognitif chez les personnes âgées est bien souvent secondaire aux pathologies neurodégénératives type maladie d'Alzheimer et aux dommages cérébraux d'origine microvasculaire. La présence de pathologies vasculaires comme la rigidité artérielle, l'artériosclérose, la dégénérescence endothéliale, et le dysfonctionnement de la barrière hémato-cérébrale amène à une hypoperfusion cérébrale qui est liée à plusieurs processus pathologiques impliqués dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer comme l'atrophie cérébrale sélective, les modifications de la substance blanche, et l'accumulation de protéines anormale comme le peptide  $\beta$ -amyloïde [146]. La constatation de l'impact du vasculaire sur la cognition a même conduit au développement du concept de Vascular Cognitive Impairment (VCI). On pense que la meilleure compréhension de ses mécanismes et de sa prise en charge pourrait diminuer le risque de démence chez les personnes âgées [147].

##### **2.3.8.4.1. Hypertension artérielle**

Les études ont montré qu'une augmentation de la pression artérielle systolique en période midlife est associée à un plus faible poids cérébral et à plus de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe, alors qu'une augmentation de la pression artérielle diastolique est elle associée à un plus grand nombre de dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe [164]. Des éléments sont également en faveur d'un lien entre dépôt de peptide  $\beta$ -amyloïde et facteur de risque vasculaire, notamment hypertension [165]. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui montre une association entre hypertension artérielle, démence incidente et déclin des fonctions cognitives [148]. Mais si l'hypertension artérielle est un facteur de risque connu de démence vasculaire [149], le lien entre hypertension artérielle et MA est beaucoup moins bien établi [150]. La plupart des études concordent sur l'existence d'une association entre tension artérielle élevée en période midlife et démence. En période « late life », les résultats sont contradictoires mais l'idée prévalente actuellement est celle d'un effet protecteur de la tension artérielle sur le risque de MA. Les données

actuelles ne permettent cependant pas de confirmer ces suppositions comme l'a montré une récente méta-analyse [151]. Les études sur l'effet des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence sont également contradictoires. Le premier essai randomisé avec un antihypertenseur (Nitrendipine), l'étude Syst-Eur avait montré une diminution de l'incidence des démences chez des sujets âgés avec hypertension artérielle systolique isolée [170]. A l'inverse, dans l'étude SCOPE qui propose un traitement par Candésartan chez des sujets âgés avec une hypertension artérielle modérée, il n'est pas observé d'effet significatif sur le score MMSE ou son évolution [152]. Une revue de la littérature récente évoque la possibilité de réduire le risque de démence de 3% à 20% en fonction des études, mais sans certitude statistique [153]. La variabilité des résultats est explicable par la différence de méthodologie, de population, de traitement antihypertenseur utilisé entre autres. Une étude de 2013 a ainsi retrouvé un effet positif des  $\beta$ -bloquants sur le risque de déclin cognitif, mais aucun effet similaire avec les autres antihypertenseurs [154]. Il convient malgré tout d'être prudent dans le traitement de l'hypertension, certains éléments faisant craindre un impact négatif d'une tension artérielle basse sur le risque de démence chez les personnes âgées [155]. La baisse de tension diastolique pourrait même avoir un rôle prédictif. Sa diminution d'au moins 15 mmHg étant associée à un risque trois fois plus important de développer une démence dans les 4 à 6 ans qui suivent chez les patients avec une tension artérielle systolique inférieure à 160 mmHg [156]. En conclusion, le bon contrôle de la tension artérielle pourrait avoir un rôle préventif dans la survenue d'une pathologie démentielle, en limitant au moins le risque de démence vasculaire et potentiellement le risque de maladie d'Alzheimer. Des études restent nécessaires pour établir le lien entre hypertension artérielle, ses différents traitements, et son impact sur l'incidence de la démence.

#### **2.3.8.4.2. Cholestérol**

Le cholestérol est un composant essentiel du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse de son implication dans la formation de la plaque amyloïde [157]. In vitro, la production de peptide  $\beta$ -amyloïde est modulée par le cholestérol, et les études sur les animaux ont démontré que l'hypercholestérolémie est associée à une augmentation du dépôt cérébral de peptide  $\beta$ -amyloïde [158]. Ce lien entre cholestérol et démence est soutenu par un support génétique. Les études ont démontré que plusieurs gènes incriminés dans le métabolisme et le transport du cholestérol sont également impliqués dans la pathogénie de la MA avec notamment le gène de l'Apolipoprotéine E (ApoE), de l'Apolipoprotéine J (ApoJ), et le gène du récepteur lié à la sortiline (SORL1) [159]. Les études sur niveau de cholestérol, déclin des fonctions cognitives, et démence sont très

contradictoires [160]. De nombreux facteurs expliquent cette hétérogénéité : la période de dosage, le nombre de dosages, la nutrition, les traitements, et la susceptibilité génétique. Comme pour l'hypertension, il semblerait que ce soit surtout dans la période « midlife » que le taux élevé de cholestérol est responsable d'une augmentation du risque de démence et de déclin cognitif. Un taux élevé de cholestérol en période « late-life » n'est à priori pas associé à une majoration du déclin cognitif, et pourrait même avoir un effet protecteur [161] du fait du rôle important du cholestérol dans le métabolisme cérébral. Les premières études rétrospectives ont avancé un potentiel effet bénéfique des statines avec une réduction du risque de démence sous traitement. Mais les essais cliniques randomisés quant à eux n'ont pas confirmé ces premiers résultats [162], le résultat de plusieurs d'entre eux s'étant révélé négatif [163] [164]. L'existence d'une hypercholestérolémie en période « midlife » semblerait être responsable d'une augmentation du risque de démence, malheureusement les études traitant d'une éventuelle intervention thérapeutique bénéfique se sont révélées infructueuses.

#### **2.3.8.4.3. Diabète de type 2**

L'incidence des démences apparaît plus élevée chez les sujets présentant un diabète de type 2. De nombreuses études se sont consacrées à l'établissement d'un lien entre diabète de type 2, hyperinsulinisme, et démence. Et la plupart ont conclu à une augmentation du risque de démence vasculaire, mais également à une augmentation du risque de démence type Alzheimer avec des risques relatifs compris entre 1,5 et 2 [165] [166]. De la même manière que pour les facteurs de risque vasculaire, l'existence d'un diabète en période « midlife » aurait des effets plus néfastes sur la survenue d'une démence que le diabète à un âge supérieur à 65 ans [167]. Certaines études tendent même à faire penser qu'un pré-diabète ou une altération de la sécrétion d'insuline sans diabète avéré augmente le risque de démence [187] [188]. Ces études sont en faveur d'un effet délétère de l'hyperinsulinisme périphérique sur le risque de démence. Le diabète de type 2 pourrait également être responsable d'une accélération du déclin cognitif [168], ou du moins d'une altération de certains processus cognitifs [169]. Mais ces données sont pour l'heure controversées, une étude française ayant même retrouvé un ralentissement du déclin cognitif chez les patients diabétiques atteints de la MA [170]. Les mécanismes exacts du lien entre diabète et démence restent relativement mal connus. Certaines études invoquent la responsabilité principale des lésions vasculaires cérébrales secondaires au diabète de type 2 [170], alors que d'autres études sont plutôt en faveur d'une prééminence d'un processus neurodégénératif avec notamment l'existence de lésions hippocampiques indépendamment de la pathologie vasculaire [171] [172]. Plus probablement, une interaction

complexe entre diabète de type 2 et vieillissement cérébral est responsable des lésions neurodégénératives sur le long terme. Ces éléments en faveur d'un diabète de type 2 facteur de risque de démence ont abouti à l'hypothèse selon laquelle la MA est un « diabète de type 3 » ou un « état de résistance cérébrale à l'insuline » [195]. Les premiers essais cliniques suggèrent que certains traitements du diabète pourraient avoir un effet favorable sur la progression de la maladie d'Alzheimer. Une étude portant sur un traitement par Rosiglitazone appliqué pendant six mois à des patients atteints de la forme légère de la maladie a montré des résultats encourageants avec notamment de meilleures performances cognitives par rapport au groupe placebo [183]. Une étude de phase deux étudiant la même molécule sur une population de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer a retrouvé un effet positif sur les patients non porteur de l'allèle E4 de l'Apolipoprotéine [173]. D'autres études portant sur l'effet d'un autre antidiabétique oral (non utilisé en France du fait de la majoration du risque de cancer de la vessie), la Pioglitazone, sur une population de patients présentant une MA ont également montré des résultats prometteurs [174]. Le traitement de l'hyperinsulinisme périphérique pourrait influencer favorablement sur l'évolution de la MA, mais des éléments indiquent que l'insuline administrée par voie nasale, et qui gagne par conséquent directement le système nerveux central améliore également la cognition et le taux plasmatique de peptide  $\beta$ -amyloïde chez les patients présentant une MA à un stade léger ou un MCI [186]. Certaines études ont également montré l'intérêt d'une prise en charge en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse des patients à risque pour prévenir la survenue d'un diabète et ont évalué l'impact de ces interventions sur la cognition [175]. L'étude ACCORD-MIND est actuellement en cours afin de déterminer si l'intensité du traitement du diabète influe sur l'évolution cognitive et cérébrale des patients [188]. En conclusion le diabète de type 2 est un facteur de risque de démence dont les mécanismes impliqués et l'impact de la prise en charge restent à déterminer.

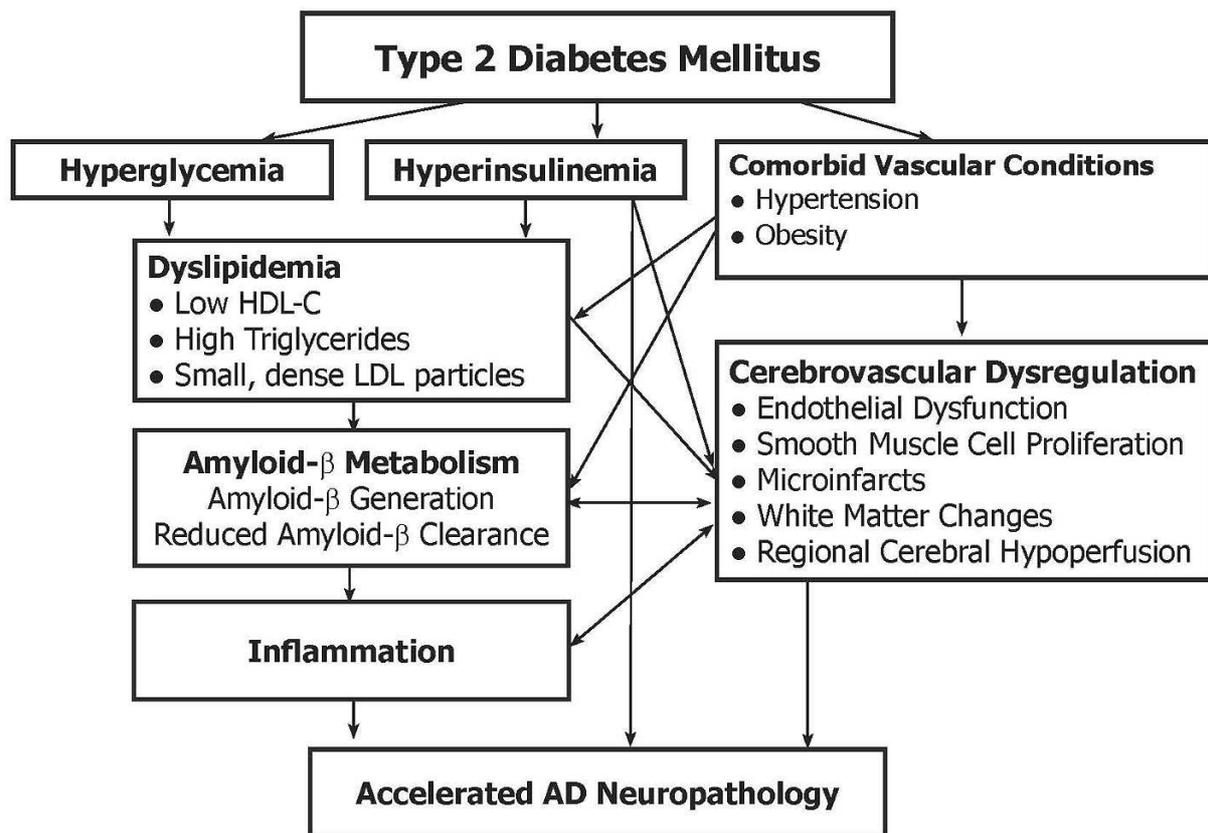


Figure 6 : Schéma des relations entre diabète de type 2 et maladie d'Alzheimer

#### 2.3.8.4.4. Fibrillation auriculaire et accidents vasculaires cérébraux

La fibrillation auriculaire (FA) est un facteur de risque connu d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques qui sont eux-mêmes un facteur de risque connu de démence vasculaire. Comme nous l'avons vu précédemment, les récentes études ont montré que les facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension artérielle ou le diabète étaient responsables d'une augmentation du risque de démence y compris d'origine neurodégénérative. Plusieurs études ont souligné que les AVC étaient responsables d'une diminution du volume cérébral et d'une altération des facultés cognitive qui sont bien souvent d'un profil différent de celles rencontrées dans la MA. La plupart des preuves d'un lien entre AVC et MA sont circonstancielles et ne confortent pas réellement cette association. Pour l'heure, la question d'un impact des AVC sur la genèse des démences dégénératives reste ouverte, et des études prospectives d'envergure sont nécessaires pour pouvoir conclure [202]. Les récentes méta-analyses décrivent la FA comme un très probable facteur de risque indépendant de déclin cognitif et de démence, et ce indépendamment de l'existence d'un antécédent d'AVC clinique [176] [177]. Cette association semble se confirmer, que la FA soit

paroxystique, permanente ou persistante [205]. Une étude prospective a également montré que la FA est non seulement un facteur de risque indépendant de démence en générale (ce qui peut s'expliquer par le lien entre ischémie cérébrale et démence vasculaire, deuxième cause de démence de la personne âgée), mais aussi de démence de type Alzheimer accréditant ainsi l'idée d'un rôle des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la genèse de la MA [179]. Par ailleurs, certaines données montrent que la FA est un facteur de risque indépendant de tous les types de démences, et également un facteur augmentant le risque décès chez les patients déments [178]. Des études sur l'impact du traitement anticoagulant dans un contexte de FA et sur les conséquences d'une mauvaise observance de ce traitement sur les troubles cognitifs restent à mener afin de déterminer si une intervention thérapeutique peut réduire le risque ou ralentir l'évolution des pathologies neurodégénératives. La tendance actuelle est donc de considérer les AVC comme un facteur favorisant les démences vasculaires et par conséquent le déclin cognitif sans lien établi jusqu'à présent avec la MA, alors que la FA semble être un facteur de risque indépendant de déclin cognitif et de démence de toutes formes.

#### **2.3.8.4.5. Infarctus du myocarde**

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les lésions pathologiques de la maladie d'Alzheimer et celles retrouvées chez les patients atteints de pathologies coronariennes. Ainsi, dès le début des années 90 une étude montrait que les patients non déments décédés suite à une pathologie coronarienne aiguë présentaient un plus grand nombre de plaques séniles cérébrales, lésions caractéristiques de la MA, que les patients indemnes de toute pathologie coronarienne et neurodégénérative [179]. Une étude plus récente a montré que la peroxydation des lipides et en particulier du LDL, processus impliqué dans le développement de l'athérosclérose et des pathologies coronariennes était également augmentée chez les patients atteints de MA [180]. Il est également intéressant de noter que certaines études ont mis en avant le fait que la prise en charge des événements coronariens aigus pouvait influencer sur l'évolution cognitive des patients. Les pontages aorto-coronariens pourraient être responsables des mêmes modifications de composition du liquide céphalo-rachidien que la MA selon une étude récente [181] voire d'une altération cognitive [182]. D'autre part, une étude a montré que les modalités de prise en charge de l'infarctus du myocarde (IDM) pourraient influencer sur la survenue d'une démence avec un taux d'incidence plus élevé en cas de traitement médical seul par rapport à une prise en charge par angioplastie percutanée [183]. Ces constatations sont contrebalancées par le fait que la prise en charge de l'IDM pourrait être différente en fonction de l'état cognitif du patient. Une

étude de 2011 a par exemple mis en évidence un taux moins important de prise en charge invasive chez les patients les plus altérés du point de vue cognitif [186]. Cette même étude retrouve un taux plus élevé d'IDM chez les patients dont le statut cognitif est le plus altéré. Les données sont tout de même contradictoires de ce point de vue, des études ayant montré l'absence de lien entre IDM et déficit cognitif [184]. Le lien entre IDM et démence est donc difficile à établir. Comme cela a été décrit précédemment, certains facteurs de risque coronarien comme l'hypertension artérielle et le diabète semblent être responsables d'une augmentation du risque de démence que ce soit vasculaire ou de type MA. Une étude récente a par exemple démontré que le risque coronarien évalué via la Framingham Coronary Risk Profile (FCRP) était corrélé à une augmentation du dépôt amyloïde cérébral [200]. La responsabilité directe de l'IDM dans l'apparition d'une démence n'est pas établie pour l'heure en partie du fait des nombreux facteurs pouvant influencer l'évolution cognitive comme le type de prise en charge et les différents facteurs de risque cardio-vasculaire présentés par le patient. Malgré tout, le profil vasculaire des patients ayant présenté un IDM peut être considéré comme prédisposant à des altérations cognitives d'autant plus que les récentes recherches sont en faveur d'une influence négative des facteurs de risque vasculaire sur la cognition qui pourrait être encore plus importante que l'on ne l'estimait jusqu'alors. En témoigne cette étude qui montre que l'analyse par IRM cérébrale modifie la classification de la démence des patients diagnostiqués cliniquement selon les critères NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer, et les critères NINDS-AIREN pour la démence vasculaire, de nombreux cas de démence type MA étant reclassés en démence mixte après avoir mis en évidence des lésions vasculaires [2].

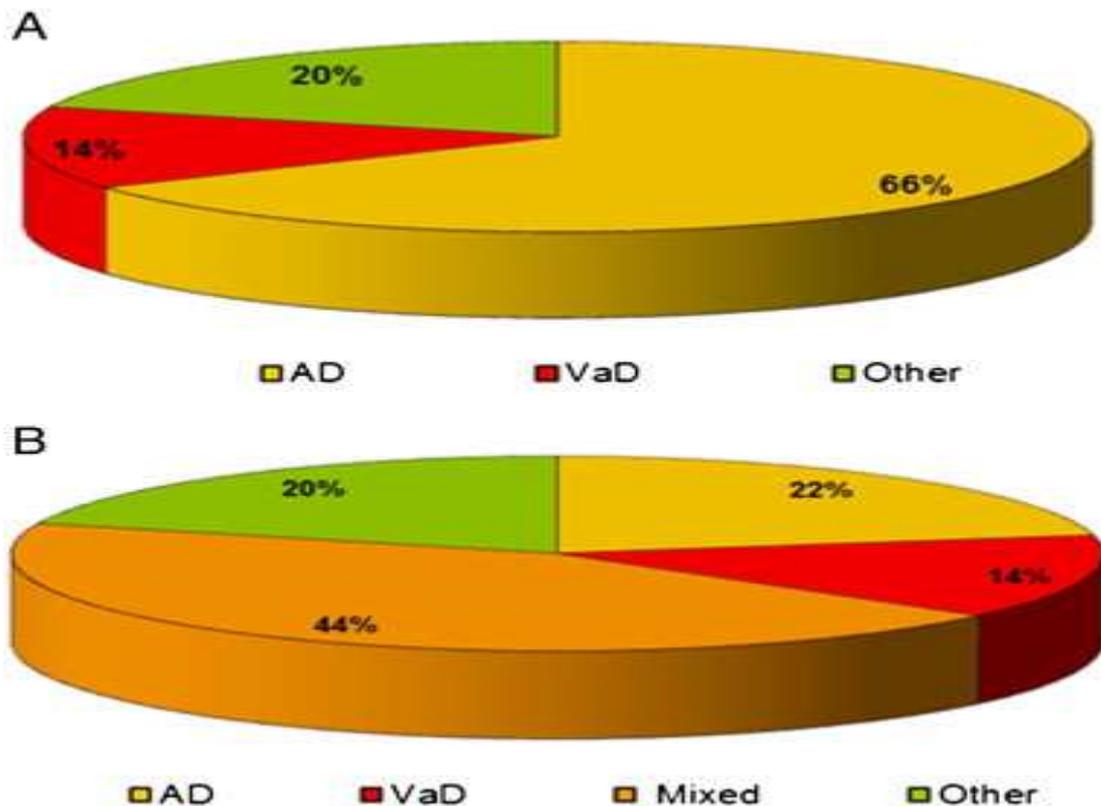


Figure 7 : Cas de démence d'apparition tardive avant (en haut) et après (en bas) reclassification par l'IRM selon l'étude *Late and early dementia : What is the role of vascular factors? A retrospective study*.

#### 2.3.8.4.6. Insuffisance cardiaque

La plupart des études concordent actuellement pour considérer l'insuffisance cardiaque comme un facteur de risque de déclin cognitif et de démence. Pendant longtemps, la prévalence élevée de la démence et de l'insuffisance cardiaque dans la population ont laissé supposer une coïncidence, mais des études ont commencé par montrer une prévalence élevée d'altération cognitive chez les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale en attente de transplantation évoquant même une possible amélioration post intervention [185] [186] [187]. Puis, des études cherchant à établir un lien entre insuffisance cardiaque et altération cognitive ont été réalisées, mettant en évidence pour la plupart un risque augmenté dans cette population. Plusieurs études ont montré que l'insuffisance cardiaque chronique était associée avec une altération cognitive plus importante et ce indépendamment des autres facteurs de risque vasculaire et autres potentiels facteurs de confusion [188-189]. Une étude de 2009 a mis en évidence un risque d'altération cognitive quatre fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance cardiaque par rapport à une population contrôle [190]. Plus récemment, une

revue de la littérature a confirmé l'existence d'un risque augmenté de déficit cognitif chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, évoquant par la même une possible influence du traitements de cette pathologie cardiaque sur l'évolution cognitive [191]. Des études ont également montré que la prévalence de la démence et de la MA semble plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique. En 2006, une première étude réalisée en Suède a montré que l'insuffisance cardiaque chronique en particulier en cas de pression diastolique basse était responsable d'une augmentation du risque de démence et de MA chez les personnes âgées [192]. Par la suite, la plupart des études sur le sujet ont confirmé cette hypothèse, et les recherches se sont concentrées sur les mécanismes et les déterminants du lien entre insuffisance cardiaque et démence qui sont pour le moment méconnus. Le mécanisme le plus souvent incriminé est l'hypoperfusion cérébrale secondaire à l'insuffisance cardiaque, mais il est probable que la relation entre insuffisance cardiaque et vieillissement cérébral soit plus complexe. Une récente étude recherchant le lien entre l'insuffisance cardiaque et le vieillissement cérébral, au travers des récents travaux sur le sujet, présente un modèle théorique associant une atteinte directe par le biais de la dysfonction cardiaque sur le vieillissement cérébral indépendante de celle des facteurs de risque communs au vieillissement cérébral et à la dysfonction cardiaque [193].

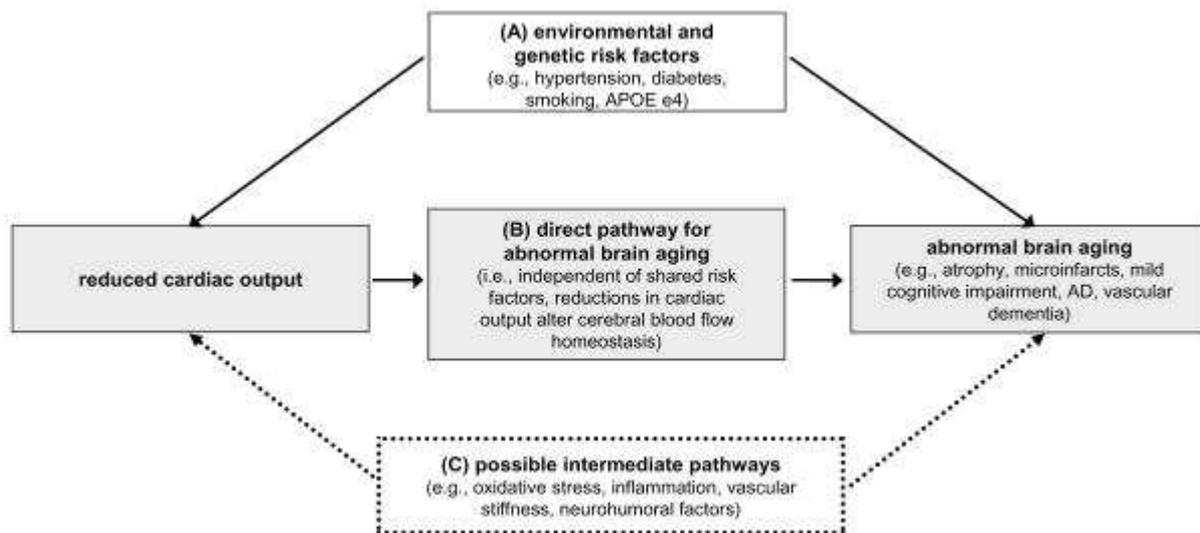


Figure 8 : Modèle de relation complexe entre réduction du débit cardiaque et vieillissement cérébral anormal

Les études portant sur les déterminants du lien entre insuffisance cardiaque et altération cognitive ou démence, soulignent pour la plupart l'intérêt du bon contrôle de la

tension artérielle [192, 194]. La fraction d'éjection ventriculaire gauche a été supposée comme étant un marqueur permettant de suivre l'évolution vers une altération cognitive sans qu'un lien formel puisse être établi [195]. La dépression, le diabète, l'anémie, le Brain Natriuretic Peptide (BNP), un taux élevé d'homocystéine dans le sang sont, entre autres, les signes qui ont été décrits comme potentiels facteurs de risque de démence chez les patients insuffisants cardiaques. Mais aucun de ces facteurs ne fait réellement consensus et certains sont même décrits comme n'ayant pas de lien avec l'évolution cognitive. Les études sont donc contradictoires même si certains résultats commencent à émerger, et des recherches sont à mettre en œuvre pour arriver à isoler les réels cofacteurs favorisant l'altération cognitive. Devant l'existence de ce lien entre insuffisance cardiaque et démence, il a été supposé que le traitement de l'insuffisance cardiaque pourrait améliorer l'évolution cognitive des patients. Mais actuellement, rien ne permet de confirmer cette hypothèse. Une récente revue de la littérature confirmant le lien entre insuffisance cardiaque et déclin cognitif faisait état d'une possible correction du risque sous traitement [191]. Néanmoins une autre étude tout aussi récente rapportait un impact de l'intensité de la dysfonction cardiaque et de sa variation moins importante que cela avait été imaginé sur l'évolution cognitive laissant à penser que l'amélioration du débit cardiaque ne serait pas le principal acteur de l'amélioration cognitive [196].

#### **2.3.8.5. Anémie**

L'anémie est une pathologie commune chez les patients âgés, et sa prévalence augmente avec l'âge [197]. Elle serait responsable d'une baisse de la qualité de vie, d'un risque accru de chute, d'infection, ainsi que d'une augmentation de la morbi-mortalité et d'une altération cognitive et des capacités fonctionnelles [198]. Plusieurs études ont montré le lien entre anémie, altération cognitive, démence, et maladie d'Alzheimer. Une récente revue de la littérature ayant analysé 11 études retrouve par exemple une association significative entre anémie et augmentation du risque de démence, de déclin cognitif et d'altération des fonctions exécutives [199]. Un autre travail retrouve une augmentation du risque de développer une MA, et un déclin cognitif plus rapide chez les personnes âgées au statut cognitif normal présentant un taux d'hémoglobine supérieur ou inférieur à la normale [200]. Mais la plupart des études portant sur l'association entre anémie et pathologies responsables d'une altération cognitive insistent sur le manque de lien formel établi malgré des éléments encourageants, et sur la nécessité de réaliser d'autres études avant de conclure formellement [201]. Les différentes causes d'anémie, les facteurs de risque associés, et la variabilité méthodologique des études réalisées rendent difficile l'obtention de

résultats probants à l'heure actuelle. De la même manière, si les premières données recueillies laissent penser que la correction de l'anémie pourrait avoir un effet sur l'état cognitif des patients, peu d'éléments sont à l'heure actuelle en faveur d'un potentiel effet préventif de la prise en charge de l'anémie.

#### **2.3.8.6. Traitement hormonal**

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes connues pour leur action sur le système reproductif. Ils régulent également plusieurs autres fonctions du corps humain, y compris la mémoire. Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer l'effet neuroprotecteur des œstrogènes. Ils favoriseraient notamment l'activité cholinergique, augmenteraient la complexité morphologique des neurones associés à l'apprentissage et à la mémoire, auraient un effet protecteur vis-à-vis des agressions par les agents toxiques, stimuleraient la formation des neurones, et réduiraient la formation de la plaque amyloïde [202].

Plusieurs expérimentations in vitro ont montré que les œstrogènes peuvent avoir un effet protecteur vis-à-vis de la toxicité due au peptide  $\beta$ -amyloïde sur les neurones, aussi bien que celle due au stress oxydatif. Les études expérimentales sur les animaux ont montré que les œstrogènes étaient capables de diminuer l'accumulation de la substance amyloïde, et d'améliorer les capacités mémorielles chez les rattes ovariectomisées [202]. Ces éléments sont en faveur d'un effet protecteur de la supplémentation en œstrogènes.

Les premières études observationnelles ayant montré une potentielle réduction du risque de maladie d'Alzheimer, le traitement substitutif hormonal a dans un premier temps été envisagé comme un potentiel traitement préventif de la ménopause et des maladies liées à l'âge chez les femmes. Mais plus récemment les études randomisées ont suggéré l'absence de bénéfice voire même un effet délétère de ce traitement sur la MA et sur d'autres pathologies. Plusieurs biais peuvent expliquer les disparités de résultats des différentes études. On notera notamment la différence d'âge, la distance variable de la mise en place du traitement par rapport à l'apparition de la ménopause, et la différence de traitement utilisé, comme de possibles éléments de confusions [202]. En conséquence, si les traitements substitutifs de la ménopause peuvent être appropriés en fonction des profils de risque de chaque patiente pour le traitement des symptômes sévères de la ménopause, ces traitements ne sont pas recommandés à l'heure actuelle pour la prévention de la démence ou des autres maladies chroniques liées à l'âge.

### 2.3.8.7. Traumatismes crâniens

Les traumatismes crâniens peuvent contribuer à la neurodégénération par plusieurs voies incluant les lésions neuronales directes, les lésions de la barrière cérébrovasculaire, un état inflammatoire post-traumatique, et possiblement d'autres mécanismes encore inconnus. L'étude du cerveau au PET scan a révélé l'existence d'une activation microgliale dans les régions corticale et sous-corticale à distance de la zone de traumatisme et jusqu'à 17 ans après ce traumatisme [203]. Les traumatismes crâniens pourraient contribuer aux lésions neurologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer mais les preuves sont moins évidentes que pour les lésions non spécifiques. Dans les études sur les rongeurs, on note une accumulation de plusieurs protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives chez les humains après une lésion traumatique cérébrale. On retrouve notamment une augmentation des précurseurs de la protéine amyloïde, de la substance amyloïde cérébrale et par conséquent de la plaque amyloïde qui peut perdurer pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois pouvant potentiellement contribuer à des processus neurodégénératifs à long terme [204]. Les études sur les mécanismes aboutissant à une neurodégénération post-traumatisme crânien chez les humains sont peu nombreuses. On notera une étude récente dans laquelle une autopsie a été réalisée sur 39 patients ayant survécu entre 1 et 47 ans après un traumatisme crânien unique, et où des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires ont été retrouvées trois fois plus fréquemment [205]. L'hyperphosphorylation de la protéine tau qui aboutit aux dégénérescences neurofibrillaires est associée à la démence pugilistique qui survient chez les boxeurs ou d'autres populations soumises à des traumatismes crâniens répétés comme les footballeurs américains [206] [207]. Les études qui ont examiné l'association entre démence et traumatismes crâniens donnent des arguments en faveur d'un effet néfaste des traumatismes crâniens. La plupart de ces études concernent les populations d'Amérique du nord et d'Europe, une seule concerne la population aborigène. La majorité retrouvent un effet néfaste des traumatismes crâniens, deux seulement chez les porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'Apolipoprotéine, et une seule un effet nul. Peu d'études se sont intéressées à l'altération cognitive secondaire à un traumatisme crânien, et les résultats sont contradictoires, mais de récentes études ont suggéré que des traumatismes crâniens répétés sans perte de connaissance pourraient contribuer au déclin cognitif [203].

### 2.3.8.8. Inflammation

Si la fonction première du système immunitaire est de défendre l'organisme, la réponse inflammatoire a également la capacité de léser les tissus sains [208]. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien entre inflammation et maladie d'Alzheimer. Les dégénérescences neurofibrillaires peuvent par exemple initier une réponse inflammatoire, et la cascade inflammatoire qui s'en suit touche les tissus et contribue à la mort cellulaire et aux lésions irréversibles rencontrées dans la MA [220]. L'inflammation et les autres atteintes (stress oxydatif, hypoxie, dommage mécanique, exposition aux toxines) du système nerveux central pourraient agir dans le processus de neurodégénération [209]. Il est également possible que les protéines impliquées dans la phase aiguë de la réponse inflammatoire perturbent la suppression des plaques amyloïdes favorisant ainsi le développement des lésions typiques de la MA [210]. Les protéines de l'inflammation pourraient aussi avoir un effet toxique direct si elles peuvent franchir la barrière hémato-méningée. Il a été supposé que les marqueurs de l'inflammation périphérique pourraient être un reflet plus global de l'inflammation, indirectement liée à la MA, par le biais de ses déterminants. Les principaux marqueurs inflammatoires étudiés sont la CRP, l'interleukine 6 (IL-6), et l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine (ACT). Les résultats des études sont contradictoires, par exemple l'IL-6 qui est communément considérée comme destructrice pour le système nerveux central pourrait également avoir des propriétés anti-inflammatoires [211]. Les résultats des études sur le lien entre inflammation, déclin cognitif, et démence sont les mêmes que pour la MA, c'est-à-dire mitigés [212]. Des études observationnelles sur les traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens supportent l'hypothèse d'un rôle de l'inflammation sur la démence. Une étude a par exemple retrouvé une incidence moins importante de la démence chez les patients traités par anti-inflammatoires au long cours [213]. Mais une nouvelle fois les données sont contradictoires et des études ont retrouvé un risque de MA plus élevé chez les utilisateurs réguliers d'anti-inflammatoires [214]. Si l'inflammation pourrait jouer un rôle dans le développement des pathologies démentielles, aucun lien fort n'a pu encore être mis en évidence, et aucun marqueur de l'inflammation n'est lié à un risque plus important de démence ou de MA.

### 2.3.9. Symptômes motivant la recherche d'une démence

A l'heure actuelle, le dépistage systématique des démences n'est pas recommandé par les agences de santé. Ceci est dû principalement à l'absence de traitement curatif efficace contrairement aux autres pathologies où un dépistage est mis en place (cancer du

côlon, cancer du sein...). Les traitements ont une efficacité limitée et sont parfois même très controversés du fait d'une balance bénéfique/risque considérée comme négative par certains.

Le programme gouvernemental de 2001 pour les personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées confirmait l'absence de nécessité d'un dépistage de masse mais insistait sur l'intérêt d'une prise en charge précoce [215]. Cette importance d'une intervention dès les premiers signes de la maladie et l'absence d'une évaluation systématique rend nécessaire la connaissance des principaux premiers signes d'alertes.

### **2.3.9.1. La plainte mnésique**

La plainte mnésique est un symptôme qui dans l'imaginaire collectif est fréquemment associée à une pathologie démentielle débutante. La consultation est alors souvent motivée par l'inquiétude du patient ou de sa famille, voire par la gêne ressentie par le patient. La plainte mnésique est un trouble subjectif fréquent, certaines études retrouvant jusqu'à 50% des personnes âgées de plus de 50 ans se plaignant de ce type de symptôme [216]. Mais le plus souvent la perte mnésique témoigne d'une diminution des ressources attentionnelles pénalisant l'enregistrement et la récupération des informations. Ce déficit attentionnel peut se rencontrer au cours du vieillissement normal [217], mais également au cours d'un état dépressif ou anxieux, d'un trouble du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil), d'une pathologie générale ou endocrinienne (hypothyroïdie) ou d'un trouble iatrogène (benzodiazépines, médicaments anticholinergiques...). Dans cette situation, la performance aux tests de mémoire est normale sous réserve du contrôle de l'étape d'enregistrement de l'information. Bien évidemment, la plainte cognitive peut également être en lien avec une affection cérébrale organique, avec au premier rang la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas, ce n'est plus l'enregistrement de l'information qui est perturbé, mais la capacité de mise en mémoire, c'est-à-dire la capacité à construire des traces mnésiques stables et récupérables. Néanmoins la plainte mnésique est loin d'être synonyme de démence, en témoigne une prévalence faible de la démence, évaluée à 6,4% chez une population de plus de 65 ans [78], par rapport à celle plutôt élevée de la plainte mnésique.

Toute la difficulté réside par conséquent, dans l'isolement des plaintes cognitives secondaires à une démence, de celles liées à d'autres facteurs, ce qui peut se révéler complexe en l'absence de réalisation d'un test spécifique. Un oubli des faits récents ou une plainte mnésique minimisée ou niée par le patient peuvent orienter, mais les tests restent indispensables à la confirmation d'un trouble mnésique objectif. La plainte mnésique peut donc parfois être un signe d'une démence débutante, mais la réalisation de tests

spécifiques est indispensable à la confirmation d'une éventuelle atteinte organique ce qui indique leur réalisation au moindre doute en l'absence d'un dépistage systématique. Il reste important d'adopter une attitude rassurante dans un premier temps, la démence n'étant que rarement l'étiologie première d'une plainte mnésique.

D'autres symptômes cognitifs peuvent révéler une démence : désorientation temporo-spatiale, difficultés attentionnelles, trouble du langage, anosognosie [218].

### **2.3.9.2. La perte d'indépendance fonctionnelle**

La perte d'indépendance fonctionnelle, définie comme la nécessité d'une aide pour effectuer les gestes de la vie quotidienne doit chez une personne âgée conduire à s'interroger sur l'existence d'une démence. Celle-ci est en effet une cause fréquente et importante de perte d'autonomie par de multiples mécanismes : perte de mémoire, désorientation temporo-spatiale, et dans les formes plus évoluées, apraxie, agnosie, trouble des fonctions exécutives, trouble de la communication. En pratique, ces perturbations se traduisent par une incapacité à réaliser les activités instrumentales de la vie quotidienne comme prendre les transports en commun, faire des chèques, se servir du téléphone, gérer son budget... [219].

### **2.3.9.3. Les troubles psychiatriques et du comportement**

La survenue de troubles psychiatriques chez un sujet âgé en particulier si leur début est tardif, après 60 ans, peut être révélateur d'une démence [220]. Ces troubles sont fréquemment inauguraux dans la démence fronto-temporale, mais peuvent également apparaître dans les autres types de démences à différents stades évolutifs de la maladie.

Les études retrouvent la présence de ces symptômes non cognitifs tels la dysphorie, l'euphorie, l'anxiété, l'irritabilité, l'isolement social, l'apathie, les troubles du sommeil, la paranoïa, la désinhibition, l'illusion, les hallucinations, les comportements répétitifs, les stéréotypies, l'agressivité, chez 10% à 75% des patients touchés par une MA [218].

La dépression a longtemps été considérée comme un diagnostic différentiel de la démence avec une forme clinique appelée pseudo-démentielle pour laquelle un traitement d'épreuve par antidépresseur est mis en place en cas de doute. En pratique cette forme clinique est plutôt rare, et l'apparition d'une dépression chez un patient de plus de 65 ans indemne de tout antécédent psychiatrique doit faire suspecter une démence associée à un

syndrome dépressif. La démence vasculaire quant à elle est fréquemment associée, en témoigne le score ischémique de Hachinski utilisé pour rechercher l'origine ischémique d'un syndrome démentiel qui inclue dans ses critères le syndrome dépressif [221].

La dépression est également fréquemment retrouvée dans les démences fronto-temporale et d'Alzheimer débutantes (avant l'apparition de l'anosognosie). La prévalence retrouvée varie de 0% à 87% avec une médiane à 41% dans la MA [222]. Cette variabilité de la prévalence traduit des difficultés de diagnostic qui s'accroissent avec l'évolution de la maladie et la majoration des difficultés de communication. Un outil spécifique a même été développé afin de dépister les syndromes dépressifs chez les patients présentant une démence évoluée, l'échelle de Cornell. On peut malgré tout affirmer que le syndrome dépressif est très souvent associé à la démence dans la MA.

La survenue d'hallucinations et de troubles du comportement peut également être secondaire à une pathologie cognitive, et nécessiter par conséquent une exploration en ce sens. Il convient néanmoins de rester prudent et de mener des investigations rigoureuses, dans cette situation ce type de symptômes pouvant être secondaire à de nombreuses étiologies chez les personnes âgées avec notamment le syndrome de Charles Bonnet, la iatrogénie, la confusion mentale, la dépression avec symptômes délirants...

Des modifications de la personnalité peuvent également se rencontrer dans les premiers temps de la maladie, mais elles apparaissent plus volontiers à partir du stade modéré de la maladie [218].

#### **2.3.9.4. Les chutes répétées**

La chute, en particulier en cas de répétition des événements peut être une circonstance de découverte d'une démence. On sait par exemple que le déficit cognitif attesté par un MMSE inférieur à 24 est un facteur de risque de chutes répétées [223]. Les études ont également montré que l'association entre le risque de chute et le degré de sévérité de la démence n'est pas linéaire [224] [225]. Une étude a même retrouvé un risque de chute plus important dans les stades légers de la démence par rapport aux stades modérés et sévères du fait d'une mobilité moindre accompagnant l'évolution de la maladie [226].

Les mécanismes concourant à ces chutes sont multiples : l'atteinte cognitive favorise les chutes via des troubles du jugement avec mauvaise évaluation des risques, les troubles praxiques, les troubles attentionnels particulièrement dans les situations d'attention divisée fréquemment présente chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [227], les troubles

visuospatiaux entraînant une mauvaise appréhension de l'espace en trois dimension [228], et les troubles comportementaux. Les troubles de la perception visuelle, plus fréquent dans la maladie d'Alzheimer indépendamment des pathologies oculaires peuvent également expliquer ces chutes à répétitions [229] [230-231] [232]. Les troubles de l'équilibration liés à des altérations de l'organisation sensorielle et du contrôle postural [228] ainsi que les troubles moteurs avec notamment l'altération de la coordination des mouvements [233] sont également responsables d'une majoration des chutes. Les troubles de la marche dont la fréquence est estimée à 19% [234] voire à 40% [235] pour certains auteurs, bien que liés aux autres éléments précités doivent être soulignés du fait de leur lien direct avec les chutes. Les traitements psychotropes souvent nécessaires chez ce type de patients sont responsables d'une altération posturale et d'une majoration du risque de chute [236].

### **2.3.9.5. La dénutrition protéino-énergétique**

Une perte de poids involontaire peut parfois être la première manifestation clinique d'une démence. Plus fréquente aux stades modéré et sévère, la perte de poids peut également se rencontrer au stade précoce de la maladie, voire même être utilisée comme marqueur préclinique de la démence selon certains auteurs [237]. La présence de certains symptômes comportementaux, la dépendance lors des activités basiques (en particulier l'alimentation) ou instrumentales de la vie quotidienne, les hallucinations font partie des facteurs associés à un risque plus élevé de dénutrition [238]. Ces éléments sont fréquents chez les patients déments, et leur apparition accompagne souvent l'évolution de la maladie. On peut également remarquer que la dénutrition protéino-énergétique est un facteur de risque de chute [239], la chute étant elle-même, comme signalé auparavant, un des possibles symptômes pouvant motiver la recherche d'une démence. Les études retrouvent une prévalence de la dénutrition plus importante dans la démence à corps de Lewy [238], ou pour d'autres dans la démence type Alzheimer que dans la démence fronto-temporale [240].

### **2.3.10. Diagnostic des démences**

La découverte d'un des symptômes précédemment décrits doit alerter le praticien quant à l'existence d'une possible démence. Et c'est là que le médecin généraliste a un rôle à jouer de par sa proximité et sa connaissance du patient qui peuvent lui permettre de détecter ces signes avant-coureurs. Pour être réalisable en pratique, ces examens doivent

être simples et rapidement réalisables. Mais quels sont les examens qui peuvent être réalisés pour évaluer ces patients en milieu non spécialisé ?

### 2.3.10.1. Le Mini Mental State Evaluation

Le MMSE est le test le plus communément utilisé pour évaluer les fonctions cognitives des patients. Constitué de 18 items, il permet d'obtenir un score allant de 0 à 30. C'est ce test qui est conseillé pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans les recommandations de pratique de l'HAS datant de 2000 (ANAES, 2000). Mais il présente plusieurs caractéristiques limitant son utilisation dans la pratique courante. Globalement, un score inférieur à 24 est très souvent synonyme d'une dysfonction cognitive pathologique, alors qu'un score supérieur à 27 l'est très rarement. Mais d'une part, les valeurs seuils pour interpréter ce score varient en fonction de l'âge et du niveau socio-éducatif, ce qui le rend moins efficace en dehors des milieux spécialisés, et d'autre part, un score inférieur à 24 ne suffit pas à faire à lui seul le diagnostic de démence, la spécificité et la sensibilité de ce seuil étant respectivement de 89% et 63% [74]. Une autre caractéristique limitant l'utilisation de ce test en particulier en médecine générale est son temps de passation considéré comme relativement long (environ 15 minutes avec un sujet âgé).

### 2.3.10.2. Les tests rapides d'évaluation cognitive

Plusieurs tests plus rapides et plus simples que le MMSE ont été proposés afin d'évaluer les fonctions cognitives en milieu non spécialisé (tableau VIII).

Le test de l'horloge qui présente plusieurs variantes et plusieurs systèmes de cotation consiste à demander au patient de dessiner cadran et aiguilles à une heure donnée par l'examineur sans modèle. Les anomalies constatées peuvent concerner les chiffres et leur placement ou celui des aiguilles. Sa réalisation est rapide (environ deux minutes) et son interprétation ne dépend pas du niveau socio-éducatif. Sa sensibilité et sa spécificité sont de 84% et 72% [241].

D'autres tests ont été conçus pour dépister les troubles de la mémoire. Le *Memory Impairment Screening* (MIS) mis au point par Buschke aux États-Unis [242] et son équivalent européen mis au point par Dubois en France [243] [244] [245] consistent à demander au patient de mémoriser plusieurs mots (5 pour Dubois, et 4 pour Buschke) que l'on demandera au patient de rappeler avec indigage (pris en compte dans le MIS, mais pas dans les 5 mots

de Dubois) après une épreuve intercurrente. La durée globale de ces deux tests est d'environ dix minutes.

Un test très court, le *MiniCog* a été mis au point aux États-Unis par Borson [246]. Il comprend plusieurs types de tâches avec notamment l'apprentissage de mots et le test de l'horloge, et associe une durée de réalisation brève et une sensibilité et une spécificité comparables à celles des tests plus longs.

Le test *GPCog* mis au point par Brodaty [247] en Australie a été traduit en français par Thomas [248]. Ce test comprend des tâches pour le patient et inclut également la participation de l'entourage, mais il présente une durée de réalisation relativement longue de dix minutes.

Plus récemment, un test baptisé Codex (figure 9) a été proposé pour la détection des patients déments. Ce test présente l'intérêt d'être rapide (environ trois minutes), et relativement adapté à la pratique courante en médecine de ville [249]. Il s'agit d'un algorithme décisionnel basé sur certains items considérés comme les plus pertinents du MMSE et le test de l'horloge avec une cotation simplifiée. Évalué en consultation mémoire, ce test a montré une spécificité et une sensibilité de 92% et 85% pour le diagnostic de démence, meilleures que celles du MMSE, et ce même en tenant compte du niveau socio-éducatif des patients.

Tableau VIII : Principaux tests d'évaluation des fonctions cognitives utilisables en contexte non spécialisé

Test	Principe, remarques	Durée (min)	Se (%)	Spé (%)
<b>MMSE</b>	18 items à coter ; score de 0 à 30 ; interprétation tenant compte du niveau d'éducation et de l'âge.	15	63	89
<b>Test de l'horloge</b>	Dessiner sans modèle le cadran d'une horloge avec les nombres bien placés, et les aiguilles pour figurer une heure spécifiée ; pour la cotation et l'interprétation, plusieurs versions existent.	2	84	72
<b>Memory impairment screen</b>	Apprentissage de 4 mots avec indiçage sur leur catégorie sémantique. Après une épreuve interférente, évaluation du rappel des mots sans indice, puis avec indice pour les mots non rappelés. Score de 0 à 8 ; anormal si $\leq 4$ .	8-10*	80	97
<b>Test des 5 mots</b>	Apprentissage de 5 mots avec indiçage. Rappel des mots (sans indice puis avec indice si mot non rappelé) avant, puis après une épreuve interférente. Cotation de 0 à 10 = mots rappelés avant l'interférence + ceux rappelés après (qu'il y ait eu ou non besoin d'indices). Test anormal si $< 10$ .	8-10*	80	90
<b>MiniCog</b>	Apprentissage de 3 mots. Test de l'horloge.	3	76	89
<b>GPCog</b>	a) Cinq épreuves variées pour le patient (cotation de 0 à 9) et b) Six questions posées à l'aidant familial (cotation de 0 à 6). Test anormal si $a \leq 4$ ou ( $a > 4$ et $b \leq 3$ ).	10**	96	62
<b>Codex</b>	Apprentissage de 3 mots. Test de l'horloge avec cotation simplifiée (normal/anormal). Rappel des mots, coté normal si 3 mots rappelés ou anormal sinon. Arbre de décision et test d'orientation spatiale pour certains patients	3	92	85

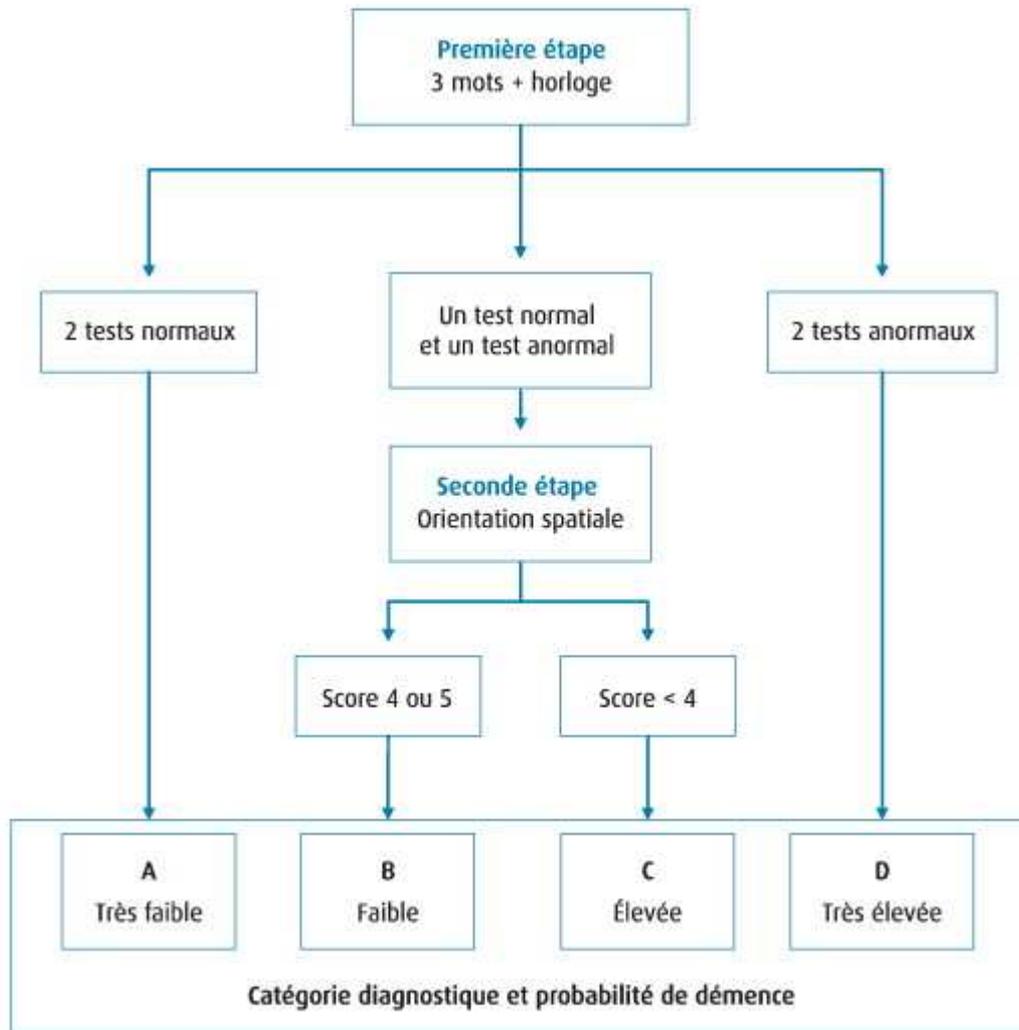


Figure 9 : Arbre décisionnel du test Codex

### **2.3.10.3. Comment évaluer la perte d'indépendance fonctionnelle en milieu non spécialisé ?**

La perte d'autonomie fonctionnelle, conséquence classique des démences qui est incluse dans les critères diagnostiques du DSM-IV-TR peut également, comme précisé précédemment, être utile à leur repérage. L'étude PAQUID a montré que le besoin d'aide pour une activité instrumentale de la vie quotidienne (IADL) parmi les quatre (téléphone, transport, prise de médicaments, gestion du budget) avait une sensibilité et une spécificité 94% et 71% pour le diagnostic de démence [250]. Mais son utilisation pour la détection des démences en pratique courante est limitée par les nombreuses causes de perte d'autonomie chez les patients très âgés.

### **2.3.10.4. Diagnostic des démences en centre spécialisé : « la consultation mémoire »**

Les centres de mémoire présentent l'intérêt de réunir plusieurs intervenants (gériatre, psychiatre, neuropsychologue, neurologue) spécialisés dans la prise en charge et le diagnostic des troubles cognitifs.

Le test de la mémoire le plus utilisé dans ces centres est sans doute le test de Grober et Buschke [251] qui consiste à demander au patient de mémoriser une liste de mot avec facteurs d'indigage et épreuve interférente. L'altération du rappel différé malgré l'indigage, et la présence d'intrusions (mots qui n'étaient pas présents dans la liste) sont alors retrouvées dans les troubles de la mémoire secondaires aux pathologies démentielles.

L'altération de plusieurs fonctions cognitives faisant partie intégrante des critères diagnostiques de la démence, les neuropsychologues utilisent différentes batteries de tests spécifiques à chaque équipe afin d'évaluer le langage, les praxies, l'attention, les fonctions abstraites. L'interprétation des données neuropsychologiques confrontée aux données médicales doit prendre en compte le niveau socio-éducatif et les capacités attentionnelles. C'est alors en réunissant tous ces éléments que le diagnostic de démence peut être posé.

### **2.3.10.5. Quand avoir recours aux centres spécialisés ?**

Le recours aux centres spécialisés n'est pas systématique dans la démarche conduisant au diagnostic de démence, et il dépend en partie de l'expérience du praticien non spécialisé ayant détecté les premiers éléments faisant craindre une pathologie démentielle.

En effet, un patient présentant une forme avancée de la pathologie caractérisée par un MMSE inférieur à 18 ne nécessite pas une évaluation neuropsychologique pour aboutir au diagnostic de la démence. A l'inverse, un MMSE supérieur à 27 rend peu probable l'existence d'une démence, mais en présence de troubles persistants et handicapants, une consultation spécialisée peut être justifiée afin de ne pas méconnaître une démence débutante ou un MCI.

#### **2.3.10.6. Diagnostic étiologique, les différents types de démences**

Le diagnostic étiologique des démences relève du domaine de la spécialité, mais il reste essentiel afin de mettre en place la prise en charge la mieux adaptée en particulier dans les cas de démences réversibles même si celles-ci sont relativement rares. En effet une méta-analyse sur des études réalisées après 1987 a mis en évidence 9% de démences potentiellement réversibles, mais en pratique, seulement 0,3% étaient réellement réversibles [252].

Le diagnostic étiologique repose sur le mode d'installation des troubles et leur évolution, l'examen clinique, le profil neuropsychologique, et l'imagerie cérébrale qui fait maintenant partie intégrante du diagnostic de la démence selon les critères du DSM-IV-TR.

Tableau IX : Principales caractéristiques cliniques et paracliniques des quatre principaux types de démences rencontrés chez les personnes âgées

	Maladie d'Alzheimer	Démence à corps de Lewy	Démence frontotemporale	Démences vasculaires
<b>Mode de début</b>	Troubles cognitifs insidieux	Troubles cognitifs insidieux	Troubles psychiatriques du comportement	Début brutal, par une confusion ou un déficit neurologique focal ou un AVC documenté
<b>Évolution</b>	Progressive	Progressive	Progressive	Aggravation en marches d'escalier
<b>Signes associés</b>		Signes extrapyramidaux, hallucinations visuelles, signes fluctuants, hypersensibilité aux neuroleptiques	Signes frontaux	Terrain cardiovasculaire Antécédents cérébrovasculaires Déficit neurologique focal
<b>Profil neuropsychologique (formes débutantes)</b>	Altération marquée de la mémoire	Altération des fonctions exécutives ; troubles attentionnels	Altération des fonctions exécutives ; troubles attentionnels	Variable
<b>Aspect en IRM</b>	Pas d'anomalie ou atrophie de l'hippocampe	Pas d'anomalie	Pas d'anomalie ou atrophie localisée frontale ou temporale uni ou bilatérale	Lésions cérébrovasculaires ischémiques et/ou hémorragiques
<b>Imagerie isotopique</b>	Pas d'anomalie ou diminution symétrique de perfusion/métabolisme au niveau hippocampique	Diminution bilatérale de fixation des récepteurs transporteurs de la dopamine (imagerie DatScan®)	Diminution de perfusion/métabolisme au niveau frontal et/ou temporal (symétrique ou asymétrique)	Diminution de perfusion/métabolisme dans les zones ischémiques et/ou hémorragiques

### 2.3.10.7. Diagnostics différentiels de la démence

Après avoir mis en évidence des éléments évoquant une démence, il convient d'éliminer les autres pathologies pouvant provoquer des symptômes conduisant à diagnostiquer à tort une démence.

Le premier diagnostic différentiel facilement éliminable par un interrogatoire rigoureux est le syndrome confusionnel. En effet, le caractère brutal et d'installation rapide des troubles, un onirisme, ou l'existence d'une pathologie organique sous-jacente si ils sont recherchés peuvent orienter vers le diagnostic de syndrome confusionnel qui contrairement aux pathologies démentielles est la plupart du temps réversible.

Les plaintes cognitives sans atteinte objective aux tests bien souvent secondaires à un déficit attentionnel comme décrit auparavant doivent faire rechercher les pathologies qui

peuvent en être responsables (pathologie anxio-dépressive, troubles du sommeil, iatrogénie).

La réalisation des examens spécialisés chez des patients suspects de démence peut également conduire au diagnostic de MCI qui pourrait être un stade prédéméntiel de la MA.

### **2.3.11. Le traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace stoppant l'évolution de la MA. Des traitements médicamenteux ont été mis au point afin de tenter de ralentir cette évolution, mais leur efficacité limitée, et surtout leurs effets secondaires potentiellement graves rendent leur utilisation difficile. Des traitements non médicamenteux ont également été proposés avec un succès relativement limité.

#### **2.3.11.1. Les traitements médicamenteux**

Quatre molécules ont actuellement l'AMM en France dans le traitement symptomatique de la MA. Trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, l'ARICEPT® (Donépézil), le REMINYL® (Galantamine) et l'EXELON® (Rivastigmine), et un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), l'EBIXA (Mémantine). La prescription initiale est réservée aux neurologues, psychiatres et gériatres, ainsi que leur renouvellement annuel. Dans l'intervalle les médecins généralistes peuvent les reconduirent.

La Mémantine est le seul traitement non anticholinestérasique utilisé dans le traitement des formes modérées à sévères de la MA. Si certaines études ont fait part d'une certaine efficacité sur la cognition et les troubles du comportement [253] [254], d'autres n'ont pas retrouvé d'effet significatif [255] [256]. La tolérance semble être acceptable pour ce type de molécule avec principalement des manifestations à type d'agitation dans des proportions relativement comparables au groupe placebo dans les deux principales études pivots [253] [254].

De la même manière, les données se rapportant à l'efficacité et à la tolérance des anticholinestérasiques dans la MA sont contradictoires. Leur action est symptomatique, ils empêchent la dégradation de l'acétylcholine et améliorent la transmission cholinergique, système dont l'atteinte est en partie responsable des troubles mnésiques. Si plusieurs études ont établi l'efficacité de ces traitements en terme de ralentissement du déclin cognitif,

et d'amélioration des troubles du comportement [257] [258], d'autres en revanche n'ont retrouvées aucun effet significatif [259] [260].

La mise en évidence de certains effets secondaires potentiellement graves comme des syncopes, des troubles cardio-vasculaires et neurologiques, des troubles du rythme rapportés notamment au travers de la revue Prescrire, associée à une efficacité discutable ont conduit à une très grande prudence dans la prescription de ces traitements.

En 2007, le rapport de la commission de transparence de l'HAS concluait à une ASMR (amélioration du service médical rendu) mineure principalement du fait d'une balance bénéfice/risque très peu favorable (efficacité seulement démontrée à court terme, effets secondaires, interactions médicamenteuses). En 2011, le rapport de la commission de transparence préconisait un durcissement des conditions de prescription de ces médicaments avec notamment une réévaluation tous les six mois, une discussion pluridisciplinaire à ce sujet, et un arrêt du traitement en l'absence d'efficacité ou suite à l'apparition d'effets secondaires graves.

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer passe aussi par une grande prudence dans la prescription de certains médicaments potentiellement générateurs de syndrome confusionnel dont la liste est présentée en annexe 4.

### **2.3.11.2. Les traitements non médicamenteux**

Les thérapeutiques médicamenteuses se révélant décevantes dans le traitement des syndromes démentiels, il est rapidement apparu important de développer des techniques non médicamenteuses visant à optimiser la prise en charge des patients déments.

On citera notamment la rééducation de l'orientation (*Reality Orientation Therapy*), la thérapie par empathie (*Validation Therapy*), l'évocation du passé (*Reminiscence Therapy*) qui font partie des techniques de rééducation cognitive, qui nécessitent un personnel formé, et qui ont montré une certaine efficacité, limitée malgré tout par l'évolution naturelle de la maladie.

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être utilisées en cas de troubles du comportement après avoir éliminé un élément causal (comme par exemple une modification de l'environnement) avec notamment les techniques impliquant un renforcement (positif ou négatif) qui doivent être utilisées avec précaution devant le risque d'abus secondaire à un renforcement trop insistant chez ces patients fragiles.

La simulation de la présence d'un proche est une technique utilisée aux États-Unis qui consiste à utiliser des bandes préenregistrées contenant des discussions de proches comportant des blancs et qui aurait pour effet de diminuer l'agressivité notamment.

L'adoption de règles de vie pratique pour l'habillement, la toilette, l'alimentation, la lutte contre l'incontinence permet de réduire les troubles du comportement fréquemment observés au cours de ces activités. La pratique d'activités régulières (repas, exposition à la chaleur, à la lumière à heure fixe) a une action favorable sur la déambulation et les troubles du sommeil.

L'aménagement du lieu de vie aurait un impact direct sur certains troubles du comportement. La déambulation et l'errance pourraient être limitées par la modification et la signalisation des portes, et par l'utilisation de bandes sonores au sol.

La stimulation sensorielle a pour objectif la réduction de l'anxiété, du stress, des troubles du comportement, et l'amélioration du confort et de la qualité de vie. On notera l'utilisation de la musique, de la couleur, d'arômes et de massages. La mise en présence d'enfants (qui doit être prudente du fait du risque d'effet contraire en cas d'enfants trop bruyants ou trop vifs), et la présence de visiteurs accompagnés de chien aurait un impact positif sur le niveau de communication, de mobilité, et de dépendance mais qui serait limité ne se poursuivant pas les jours suivants.

La stimulation de l'activité motrice induirait une certaine amélioration cognitive, mais il est difficile d'établir un lien entre ces progrès et la composante motrice des programmes de stimulation de l'activité motrice. Elle permettrait même aux patients de réapprendre des compétences de base par un exercice constant [261].

### **2.3.11.3. Les autres éléments de la prise en charge des patients**

Devant l'importance croissante des pathologies neurodégénératives, le plan Alzheimer a permis la mise en place de plusieurs structures améliorant la prise en charge des patients.

Les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont été mis en place lors du plan Alzheimer 2004-2007. Ce sont des centres multidisciplinaires ayant pour objectif l'établissement de diagnostics difficiles via les consultations mémoires, l'élaboration de plans de soins et le suivi des patients adressés par les médecins traitants ou les spécialistes le demandant. Par ailleurs, ils ont un rôle dans la recherche, l'enseignement, et la formation y compris du grand public.

Les Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer (MAIA) ont été développées dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012. Il s'agit d'un dispositif d'accueil, d'orientation et de coordination des soins reposant sur des structures préexistantes. La MAIA permet de réduire la dispersion des services en favorisant la circulation de l'information entre les différents professionnels de santé intervenant auprès de la personne malade (médecin, infirmier, assistant social, ergothérapeute...) et en assurant la coordination des soins à domicile.

Les Équipes Spécialisées Alzheimer (ESA) ont été développées dans le plan Alzheimer 2008-2012. Ces équipes composées d'une infirmière coordinatrice, d'ergothérapeute, de psychomotricien, de psychologue/coordinatrice sociale, et d'une Assistante de Soins en Gérontologie (ASG). Ces équipes interviennent sur prescription médicale. Les objectifs principaux de ces interventions sont le maintien et le développement des capacités résiduelles, la prévention des complications notamment des troubles du comportement, et l'adaptation de l'environnement.

Les Unités Cognitivo-Comportementales (UCC) ont été mises en place dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012. Ces unités ont pour objectif principal la stabilisation des troubles du comportement en vue d'un retour à domicile chez des patients ne nécessitant pas une hospitalisation traditionnelle. Elles permettent de soulager les aidants en cas de situation difficile et d'essayer d'améliorer les troubles du comportement en vue d'un possible retour à domicile.

### **2.3.12. Conséquences socio-économiques de la démence**

Comme nous l'avons vu précédemment, le risque de démence augmente considérablement avec l'âge. La population âgée mondiale a déjà beaucoup augmenté depuis un siècle, et cette augmentation devrait continuer dans le siècle à venir. Les conséquences de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées vont donc se majorer dans le futur entraînant des problèmes sociaux et économiques croissants.

La démence est la première cause d'entrée en dépendance et d'aggravation de la dépendance chez les personnes âgées. Une étude retrouvait 25,2% de risque d'entrée dans la dépendance à trois ans chez les patients où un diagnostic de démence a été posé, soit la première cause loin devant la fracture du col fémoral avec 2,3% [262]. La conséquence de cette dépendance est la nécessité de mobiliser des aides que ce soit informelles, dispensées par la famille, ou formelles et par conséquent génératrices de coût financier. Dans le même ordre d'idée, la démence est citée comme le principal facteur de risque d'institutionnalisation

chez 1810 personnes âgées de plus de 75 ans avec un risque à trois ans de 16,7%, devant les AVC, la perte d'indépendance fonctionnelle, et les fractures de la hanche [263] dans une étude datant de 2001. Le coût des pathologies démentielles est très important puisqu'elles nécessitent une aide croissante sur une période parfois prolongée en plus du coût lié aux autres pathologies liées à l'âge. En 2008, la maladie d'Alzheimer a eu un coût de 160 milliards en 2008 pour les pays de l'Union européenne, soit 1,3% du PIB. Pour la France, les dépenses directement ou indirectement liées à la MA sont de 25119 euros par personne et par an. Ces dépenses vont augmenter dans les années à venir avec les progrès de la médecine et l'explosion de la population âgée. En conséquence, on peut dire que la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées représentent un coût humain et financier important auxquels devront faire face les générations futures en l'absence de traitement efficace.

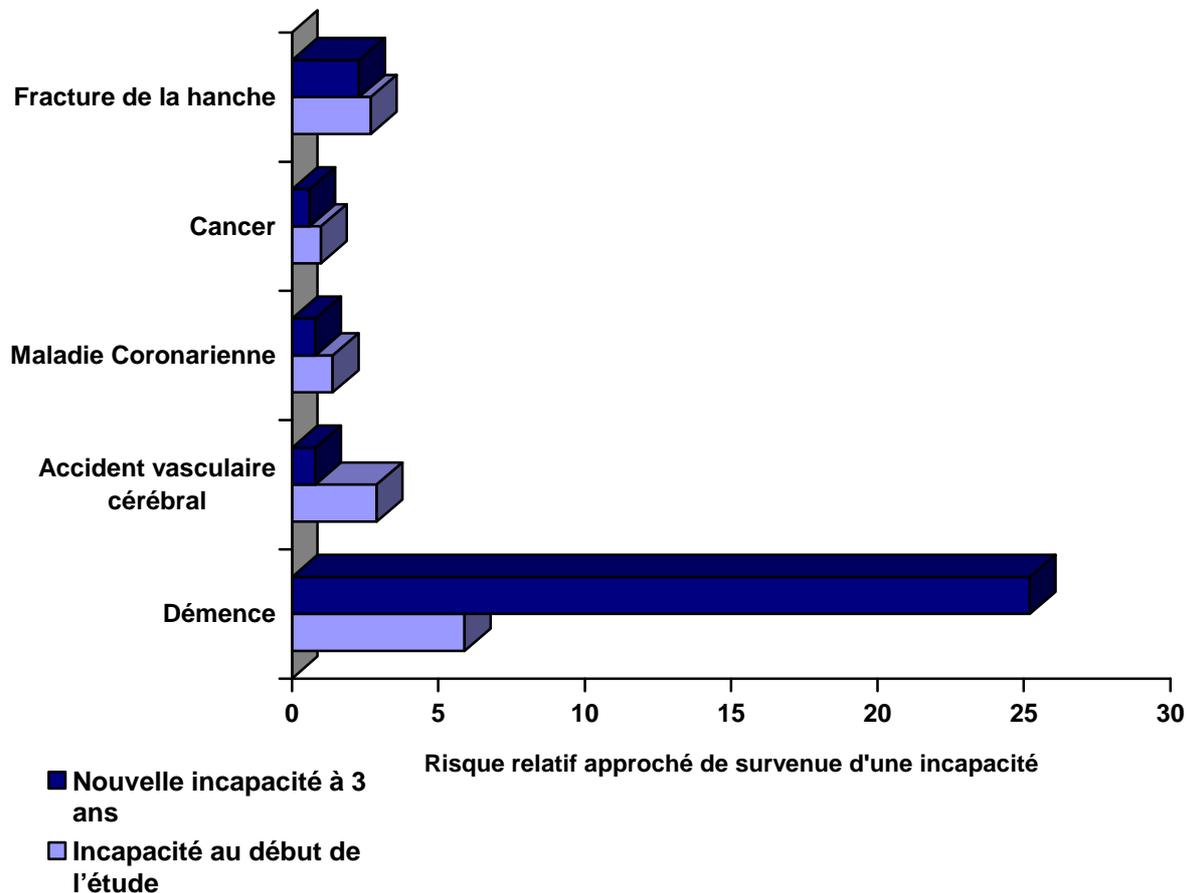


Figure 10 : La démence, première cause d'entrée en dépendance et première cause d'aggravation de la dépendance d'après AGUERO-TORRES et al.

### 2.3.13. Le déclin cognitif rapide

Le taux de déclin cognitif varie considérablement selon les individus dans la maladie d'Alzheimer. Si certains sujets présentent une altération cognitive progressive continue, d'autres présentent de nettes variations cognitives dans l'histoire de leur pathologie. Cette constatation a abouti à la notion relativement récente de déclin cognitif rapide (DCR). La part des patients touchés par un DCR est très variable entre les différentes études en fonction des critères retenus. Il n'existe pour l'heure aucun consensus définissant le DCR. Certains ont proposé une perte de 3 points au MMSE sur une période de six mois, d'autres un gain de 7 point à l'ADAS-cog sur six mois, et parfois une perte de 4 points en six mois au MMSE. La perte de point étant globalement évaluée à 3 points par an au MMSE chez les patients touchés par une MA non traitée.

La prévalence du DCR varie par conséquent de 9,5% (gain de 7 points à l'ADAS-cog en six mois) à 54 % (perte de 3 points au MMS en six mois) [4]. L'intérêt de l'identification des patients présentant un DCR est réel du fait de ses conséquences. En effet il a été démontré que le DCR s'accompagne d'une augmentation de la mortalité [264] (huit fois plus importante chez les patients déclinant le plus rapidement). Les patients présentant un DCR semblent également faire l'objet d'un déclin plus rapide que les autres patients sur le long terme [265]. Il a également été constaté que les patients ayant subi un DCR au cours de six mois d'observation devenaient plus dépendants sur l'échelle Activities of Daily Living (ADL) au cours des six mois suivants [4].

Les conséquences du DCR rendent nécessaire l'identification de ses facteurs prédictifs. La notion de DCR est relativement récente, mais certains facteurs favorisants ont déjà été mis en évidence. La précocité d'apparition de la MA, l'institutionnalisation, la dénutrition, les symptômes du spectre de la psychose, les troubles du comportement, l'imagerie cérébrale sont entre autres des facteurs qui pourraient augmenter le risque de DCR, mais globalement, peu d'études ont pu affirmer un lien de causalité avec le DCR. Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont également été étudiés en tant que facteurs de risque de DCR mais les données sont jusqu'à présent limitées, et relativement contradictoires de telle sorte qu'aucun lien formel n'a pu être établi [4]. S'ils augmentent le risque de démence, les facteurs de risque cardio-vasculaire sont potentiellement responsables d'une augmentation du risque de DCR.

### 3. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque de la personne âgée est une maladie grave dont le pronostic reste sévère. Le vieillissement important de la population associé à une meilleure prise en charge des cardiopathies ischémiques et hypertensives rendent cette pathologie de plus en plus fréquente. L'insuffisance cardiaque est la cause d'un nombre croissant d'hospitalisations chez les personnes âgées, et serait même la première cause d'hospitalisation chez les plus de 65 ans. Les facteurs de risque et les pathologies vasculaires ont été incriminés dans la survenue des pathologies cognitives, notamment à travers l'hypoperfusion cérébrale.

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque est relativement peu connue en France malgré son impact socio-économique majeur et les perspectives d'une importance accrue dans notre population vieillissante. Les données épidémiologiques nous viennent essentiellement des États-Unis et de l'Europe du nord, et elles varient considérablement en fonction des critères diagnostiques utilisés.

Ainsi, la prévalence varie de 3 à 20 pour 1000 dans la population générale et de 30 à 130 pour 1000 dans la population âgée de plus de 65 ans [266]. L'insuffisance cardiaque apparaît comme une pathologie du sujet âgé. Ainsi dans l'étude Framingham réalisée de 1948 à 1988, l'âge moyen du diagnostic était de 70 ans. L'incidence augmente substantiellement avec l'âge passant de 3 cas pour 1000 par an entre 50 ans et 59 ans à 27 cas pour 1000 et par an entre 80 ans et 89 ans chez l'homme. La prévalence augmente également avec l'âge. Dans cette étude, les chiffres sont probablement sous-estimés, les insuffisances cardiaques patentes étant les seules à être identifiées [267]. En France, l'étude de Saudubray et al. réalisée en ville retrouvait une prévalence de 12% chez les patients de plus de 60 ans consultant en médecine générale [5].

Aux États-Unis, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a considérablement augmenté dans les années 1990. Elle était le diagnostic principal d'hospitalisation de 790000 patients et représentait le diagnostic associé à l'hospitalisation le plus fréquent chez les plus de 65 ans [268] [269]. Le nombre de réadmission à l'hôpital après un premier épisode d'insuffisance cardiaque est très élevé en particulier chez les plus de 75 ans. En France, dans l'étude EPICAL, première grande étude épidémiologique hospitalière réalisée dans l'insuffisance cardiaque grave, le taux de réadmission était de 81% dans les 18 mois [270].

Malgré les progrès en matière de prise en charge de l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque reste une pathologie au pronostic sévère. Dans l'étude EPICAL

réalisée en Lorraine en 1994 la mortalité à un an est de 35,4% pour les patients stade III et stade IV de la classification NYHA [270]. Une grande étude européenne a mis en évidence une mortalité de 14% au cours des trois premiers mois suivant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Des informations pronostiques ont été obtenues grâce aux grands essais thérapeutiques réalisés dans les années 1980. La mortalité y est souvent plus faible du fait d'une sélection et d'un suivi rigoureux associés à l'emploi de thérapeutiques efficaces. Chez les patients traités par  $\beta$ -bloquant, la mortalité est par exemple inférieure à 10% par an chez les patients présentant une insuffisance cardiaque moyenne (NYHA II ou NYHA III) [271]. Pour l'insuffisance cardiaque sévère, la mortalité annuelle est de 11,4% sous Carvédilol et de 18,5% sous placebo [272].

# DEUXIÈME PARTIE

## 1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

La maladie d'Alzheimer et les pathologies qui lui sont associées sont l'objet de plus en plus de travaux de recherche. L'évolution récente de la population et les perspectives d'une population mondiale en passe de connaître un vieillissement sans précédent rendent impérieuses les avancées dans la prévention et la prise en charge des maladies liées à l'âge. En conséquence, la maladie d'Alzheimer et les autres pathologies aboutissant à la démence sont en première ligne du fait de leur fréquence croissante avec l'âge et de leur poids socio-économique. Devant l'absence d'un traitement efficace de la maladie, les recherches sur les facteurs de risque, les profils des patients à risque de développer une maladie d'Alzheimer ou une démence, et la détermination des signes précoces de la maladie d'Alzheimer se sont multipliées. Avec l'essor des biomarqueurs, de l'imagerie médicale, et des processus dans la prise en charge de ces pathologies, une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer a même émergé. Auparavant, le concept de MCI entre autre avait été décrit afin de définir une population à risque de développer une maladie d'Alzheimer, mais ce concept pour le moment peu satisfaisant en matière de spécificité et par conséquent peu efficace en pratique clinique et expérimentale laisse place à une nouvelle conception de la maladie. Les nouveaux critères définis pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer permettent de catégoriser précisément les différents profils de patients associés à la maladie d'Alzheimer établissant une forme de continuum allant de la phase précédant la démence à la forme complète de la maladie au sein d'une même entité clinico-biologique. Cette nouvelle définition du concept de maladie d'Alzheimer rend nécessaire la recherche des facteurs permettant de définir la population pouvant être incluse dans un processus pathologique menant à la pathologie démentielle et à sa cause la plus fréquente chez la population âgée, la maladie d'Alzheimer.

C'est dans ce contexte que la recherche sur l'association entre facteurs de risque cardio-vasculaire, démence et MA s'est développée. De plus en plus d'éléments sont en faveur d'un rôle des facteurs de risque cardio-vasculaire sur le développement de la maladie d'Alzheimer et des troubles cognitifs en général. Les données sont encore limitées dans ce domaine mais le rôle de certaines pathologies comme le diabète, et l'hypertension ou l'hypotension artérielle commence à émerger comme de possibles facteurs de risque. L'insuffisance cardiaque fait partie des pathologies dont on suspecte un rôle dans le développement d'un déclin cognitif dans le cadre de la maladie d'Alzheimer ou non. Plusieurs mécanismes ont été évoqués, dont les microembolismes, les lésions ischémiques, l'hypoxie cérébrale en lien avec une atteinte des petits vaisseaux, mais le mécanisme le plus souvent évoqué est l'hypoperfusion cérébrale qui selon certaines études serait associée au

développement d'hypersignaux de la substance blanche responsables d'une altération cognitive.

Notre étude entre dans le cadre de la recherche sur l'impact des facteurs de risque cardio-vasculaire en s'intéressant à un domaine où des données supplémentaires sont nécessaires, celui de l'insuffisance cardiaque. En partant du principe selon lequel l'hypoperfusion cérébrale serait d'une part responsable d'une altération cognitive et d'autre part potentiellement liée au développement des lésions pathologiques de la maladie d'Alzheimer, ce travail pourrait être la première étape d'une recherche plus vaste sur le rôle de l'hypoxie cérébrale secondaire à l'insuffisance cardiaque dans les pathologies altérant la cognition.

L'objectif principal de cette étude est de réaliser une évaluation de l'impact des décompensations cardiaques sur l'évolution des fonctions cognitives des patients déments.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'impact du DCR en matière de réadmission chez les patients admis dans le service de Post-Urgence Gériatrique (PUG) au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, l'impact de l'hospitalisation secondaire à une pathologie aiguë sur la mortalité des patients, et la détermination du profil des patients atteints de démence du point de vue clinique et socio-environnemental.

## **2. MÉTHODOLOGIE**

### **2.1. SCHÉMA DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique rétrospective transversale portant sur 250 patients hospitalisés dans le service du PUG du CHU de Limoges sur une des trois années consécutives (2008, 2009, 2010) étudiées et qui ont été codés comme déments au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

### **2.2. CADRE DE L'ÉTUDE**

Le PUG du CHU de Limoges est un service dédié à la prise en charge des patients âgés de 75 ans ou plus, présentant des pathologies chroniques ou invalidantes, une dépendance physique, psychique, ou un risque de dépendance majeure et nécessitant une hospitalisation de courte durée (inférieure à 5 jours) après évaluation par l'équipe mobile gériatrique (EMG). Il s'agit d'une structure créée en 2005 et bénéficiant de six lits d'hospitalisation sous la responsabilité du Docteur Achille Tchalla. Les patients séjournant dans ce service souffrent souvent de pathologies aiguës dans un contexte de polyopathologies chroniques. D'autre part, le recueil des données s'effectuant rétrospectivement, l'évaluation gériatrique standard mise en place dans le service a favorisé le recueil des données.

### **2.3. CRITÈRES D'INCLUSION**

Les critères d'inclusion comportaient un passage par le service du PUG du CHU de Limoges sur l'une des trois années du recueil de données (2008, 2009, 2010) associé à une classification du patient comme dément en tant que diagnostic principal ou secondaire sur le PMSI.

### **2.4. CRITÈRES D'EXCLUSION**

Ont été exclus de l'étude cinq patients hospitalisés au PUG de Limoges sur l'année 2008 mais dont le dossier médical des urgences et du PUG ne comportait aucune

information du fait d'un séjour de très courte durée en rapport avec un hébergement pour une seule nuit, deux patients ayant séjourné dans le service en 2010 mais n'ayant aucune information disponible que ce soit sur le dossier des urgences ou celui du PUG, et deux patients ayant déjà effectué un passage dans le service une des deux autres années étudiées. En cas de passages multiples dans le service, que ce soit la même année ou sur plusieurs années, seul le premier passage a été pris en compte afin d'avoir le plus de recul possible sur l'évolution ultérieure du patient et de limiter la superposition de données pour un même patient. Enfin 59 patients hospitalisés au PUG en 2010 n'ont pas été pris en compte dans l'étude après obtention du nombre de sujets nécessaires du fait d'un manque de temps pour réaliser le recueil des données.

## **2.5. RECUEIL DES DONNÉES**

Le recueil des données a été effectué au cours des mois de juillet et août 2013 par le rédacteur de ce travail. Les différentes données ont été extraites des dossiers médicaux informatisés des patients en s'intéressant plus particulièrement aux dossiers du PUG et des urgences concernant l'hospitalisation en question. Les dossiers des hospitalisations précédentes ont également été étudiés pour retrouver les éventuels antécédents non reportés lors du passage du patient au PUG. Les dossiers des hospitalisations suivantes ont permis de recueillir les résultats des MMSE ultérieurs à l'hospitalisation et les données sur l'évolution du patient en termes de survie et de conséquences socio-économiques.

Les pathologies et symptômes médicaux ont été considérés comme n'affectant pas le sujet s'ils n'étaient pas évoqués dans les dossiers informatisés des patients

Les données recueillies peuvent être divisées en trois groupes.

### **2.5.1. Les caractéristiques médico-sociales antérieures à l'hospitalisation**

Elles comprennent l'âge, le genre, la profession, le niveau d'étude, la présence d'aides à domicile, le lieu de vie, le nombre d'enfants en ce qui concerne les données sociales.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire dont le diabète, l'HTA, la dyslipidémie, l'obésité, et le tabagisme ainsi que les antécédents de pneumopathie, d'insuffisance cardiaque, d'anémie, d'AC/FA, d'ischémie aiguës des membres, de port d'un pacemaker, d'AVC, d'infarctus du myocarde, de valvulopathie, de dilatation des cavités cardiaques sont

des données recueillies devant leur possible implication dans le processus d'hypoperfusion cérébrale.

La polymédication (au moins cinq médicaments dans le traitement), la polypathologie (au moins trois pathologies chroniques), et les comorbidités (surdité, cécité), ont été relevées pour évaluer leur influence dans l'évolution cognitive et le devenir des patients.

Les antécédents de démence et le type de prise en charge médicamenteuse ainsi que le dernier MMSE réalisé avant l'hospitalisation sont des données permettant d'évaluer le statut cognitif du patient avant l'épisode aigu.

### **2.5.2. Les données cliniques et paracliniques de l'hospitalisation**

Les épisodes aigus de pathologies susceptibles d'induire une hypoperfusion cérébrale ont été recherchés. La présence d'une infection broncho-pulmonaire, d'un infarctus du myocarde, d'un AVC, d'une ischémie des membres, d'une AC/FA, d'une anémie, d'une hypotension orthostatique, la découverte d'une valvulopathie, et la présence ou non d'une décompensation cardiaque droite (OMI, RHJ, TJ, hépatomégalie, hépatalgie) ou gauche (dyspnée, crépitants) ont ainsi été relevées dans le dossier médical afin de caractériser l'état clinique du patient en cours de l'hospitalisation.

Le MMSE lors de l'hospitalisation a été recherché donnant une vision approximative de l'état cognitif en cours d'hospitalisation.

Les données de l'échographie cardiaque, si elle a été réalisée au moment de l'hospitalisation, permettent une évaluation précise de la fonction cardiaque durant le séjour dans le service.

### **2.5.3. Les données sur les suites de l'hospitalisation**

Les conséquences de l'hospitalisation ont été analysées via le recueil des données du dossier informatique de chaque patient. L'orientation du patient suite à l'hospitalisation au PUG, son éventuelle institutionnalisation en sortie d'hospitalisation, et la survie à un an ont ainsi été recherchées dans le dossier médical.

Le premier MMSE suivant l'hospitalisation et le premier MMSE réalisé plus d'un an après l'hospitalisation ont été recherchés afin d'obtenir un suivi de l'état cognitif du patient antérieur à l'hospitalisation jusqu'à plus d'un an après celle-ci.

## 2.6. ANALYSE STATISTIQUE

### 2.6.1. Analyse descriptive

Pour les variables continues (e.g. âge), moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum, premier et troisième quartile, effectif concerné et nombre de données manquantes par sous-groupes et au total, sont présentés.

Pour les variables qualitatives (e.g. genre), effectif et pourcentage (exprimés avec une décimale) par sous-groupes et au total, sont présentés.

### 2.6.2. Analyse comparative

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables quantitatives, un test de Student ou une analyse de variance à un facteur (nombre de groupes supérieur à 2) a été réalisé lorsque la normalité n'était pas rejetée (test de Shapiro-Wilk), sinon le test non-paramétrique de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (nombre de groupes supérieur à 2) a été préféré.

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables qualitatives, un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson a été réalisé ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

La mesure d'association a été estimée en odds ratio à partir d'une régression logistique en univariée puis multivariée à pas à pas descendante. Le seuil d'éligibilité en univariée était de 25%.

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce  $\alpha$  a été fixé à 5% en situation bilatérale.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS® software (SAS institute, Cary, NC USA).

### 3. RÉSULTATS

#### 3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE

##### 3.1.1. La démence et la population hospitalisée au PUG

La figure 11 montre la part de la population démente hospitalisée au PUG sur les trois années étudiées, qui atteint en moyenne 19,8%.

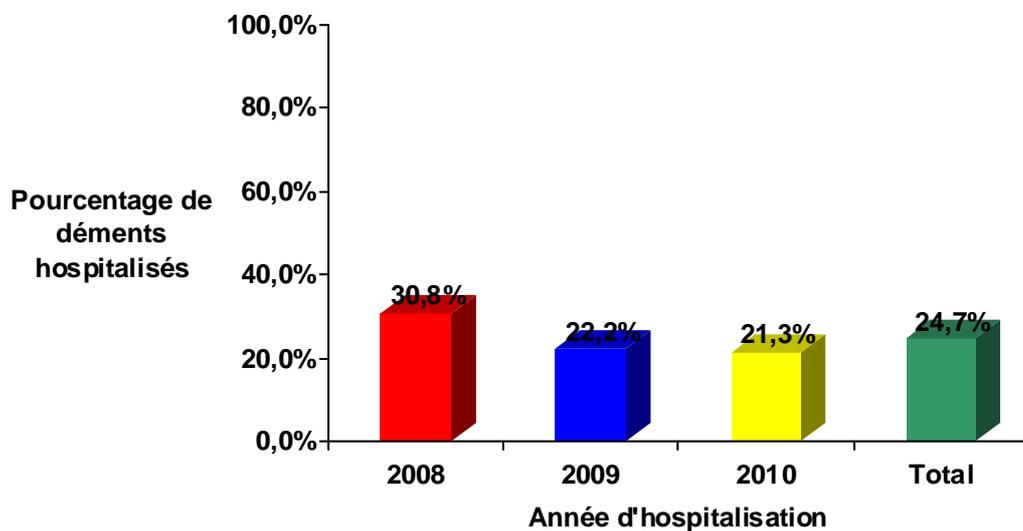


Figure 11 : Pourcentage de patients déments hospitalisés au PUG

### 3.1.2. Les caractéristiques socio-environnementales de la population étudiée

Le tableau X contient les caractéristiques en termes d'âge et de genre.

Tableau X : Caractéristiques de la population en termes d'âge et de genre

	<b>N (pourcentage)</b>	<b>Moyenne en années</b>	<b>Ecart type en années</b>	<b>Minimum en années</b>	<b>Maximum en années</b>	<b>Médiane en années</b>
<b>Hommes</b>	83 (33,3)	85,7	4,4	76	96,8	85,6
<b>Femmes</b>	167 (66,8)	87,8	5,6	75,5	102,6	87,1
<b>Population totale</b>	250	87,1	5,4	75,5	102,6	86,8

La figure 12 met en évidence la répartition des patients en termes de niveau scolaire. La part de dossiers ne comprenant pas d'information à ce sujet est importante, elle s'élève à 62,4%. La population ayant atteint le baccalauréat est faible avec seulement 3,6% de patients, soit 9,6% des dossiers où le niveau scolaire du patient était stipulé.

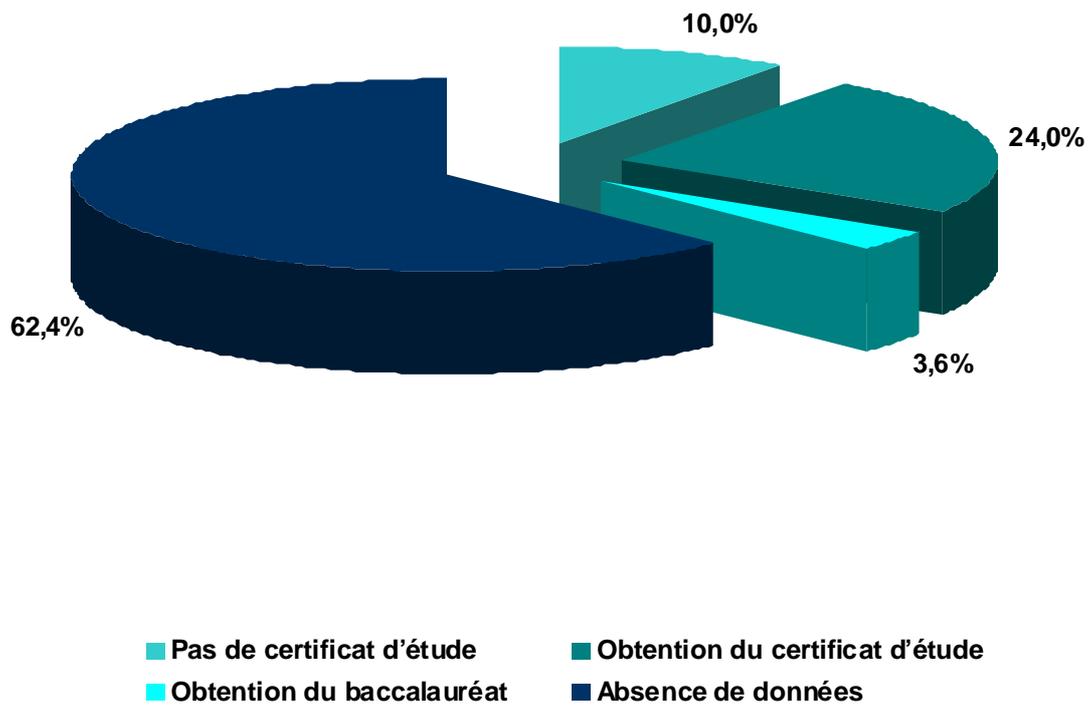


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de leur niveau scolaire

La figure 13 détaille la répartition des patients en fonction du nombre d'enfants signalé dans le dossier. 17,6% des patients n'avaient pas d'enfant, soit 21,6% des dossiers renseignés à ce sujet.

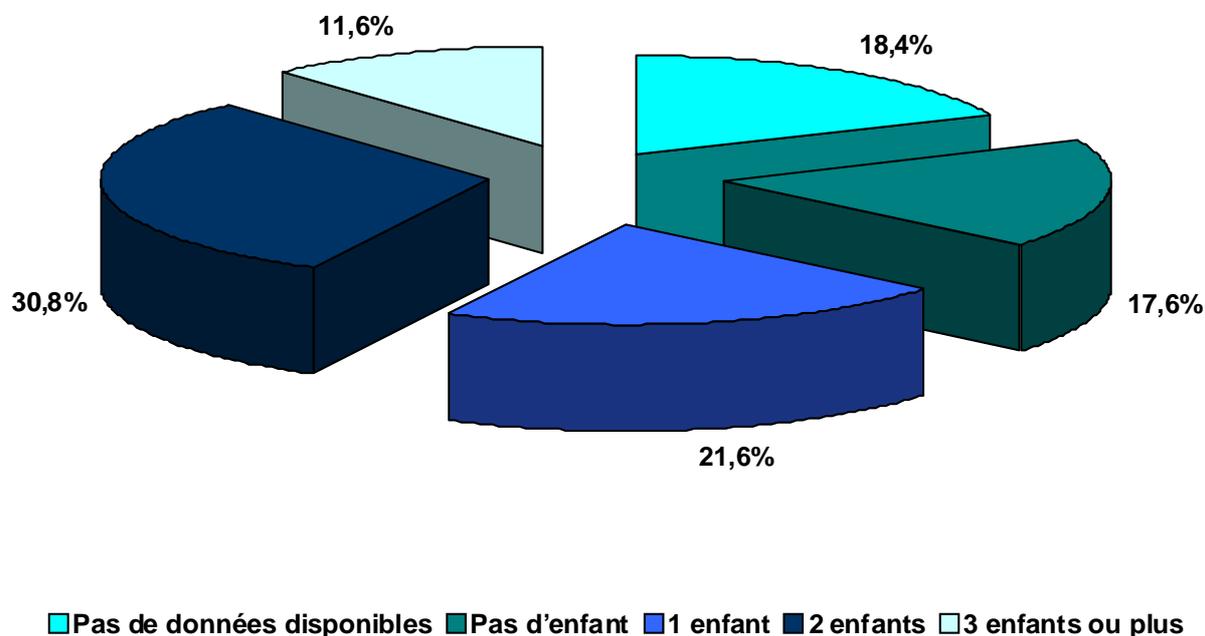


Figure 13 : Répartition des patients en fonction du nombre d'enfants

Le tableau XI regroupe les patients en fonction de leur lieu de vie.

Tableau XI : Répartition de la population en fonction du lieu de vie

Lieu de vie	Nombre	Pourcentage
Domicile	181	72,4
EHPAD	57	22,8
Foyer logement	8	3,2
Autre structure d'hébergement	3	1,2
Absence de données	1	0,4

La grande majorité des patients vivaient soit à domicile (72,4%), soit en EHPAD (22,8%). 95,6% des patients avaient adopté un de ces lieux de vie. Seul un dossier informatique ne présentait pas d'élément relatif au lieu de vie du patient représentant moins de 1% des cas.

Le tableau XII représente la répartition des patients en fonction de l'entourage proche.

Tableau XII : Répartition de la population en fonction de l'entourage

<b>Caractéristiques des patients</b>		<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Patients ayant un conjoint vivant</b>	<b>Vit seul</b>	4	1,6
	<b>Vit avec au moins une personne</b>	77	30,8
<b>Patients veufs ou célibataires</b>	<b>Vit seul</b>	112	44,8
	<b>Vit avec au moins une personne</b>	26	10,4
<b>Absence de données</b>		31	12,4

La majorité des patients ayant un conjoint vivant partage leur quotidien avec celui-ci. Seulement quatre des patients de cette catégorie vivent seuls, soit 4,9% des patients ayant un conjoint vivant. A l'inverse, les patients veufs ou célibataires sont une majorité à vivre seuls puisque seulement 18,8% d'entre eux vivent avec une tierce personne.

La répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une aide formelle au sein du cadre de vie habituel est illustrée par la figure 14.

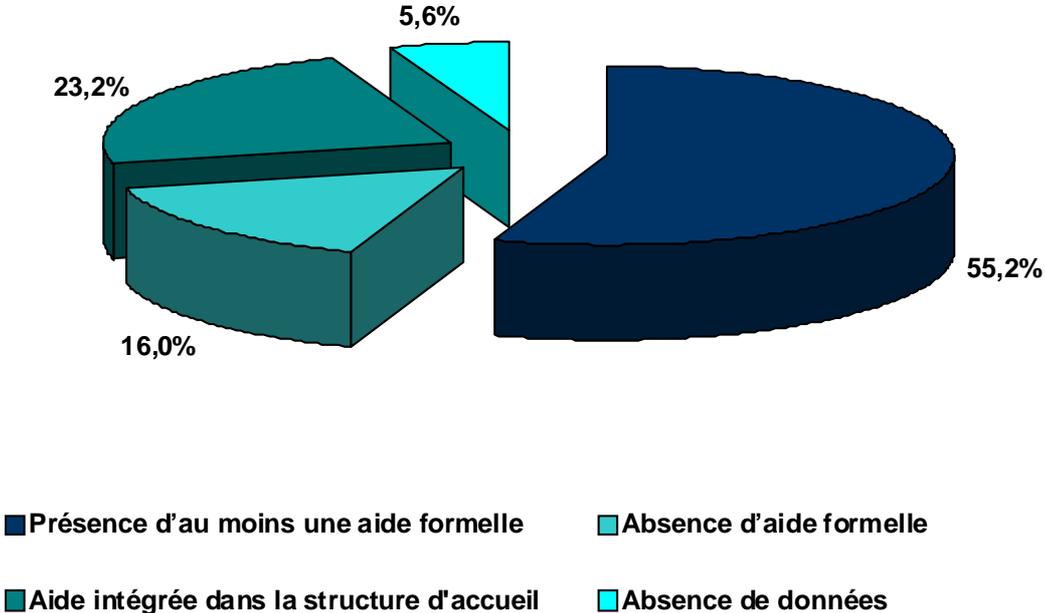


Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une aide formelle

La majorité des patients bénéficie d'au moins une aide formelle. Cette part est augmentée si l'on exclut les patients vivant dans des structures bénéficiant d'un encadrement paramédical (EHPAD) comme le montre la figure 15. En effet, 72% des patients ne vivant pas dans une structure à aides intégrées bénéficient d'au moins une aide formelle.

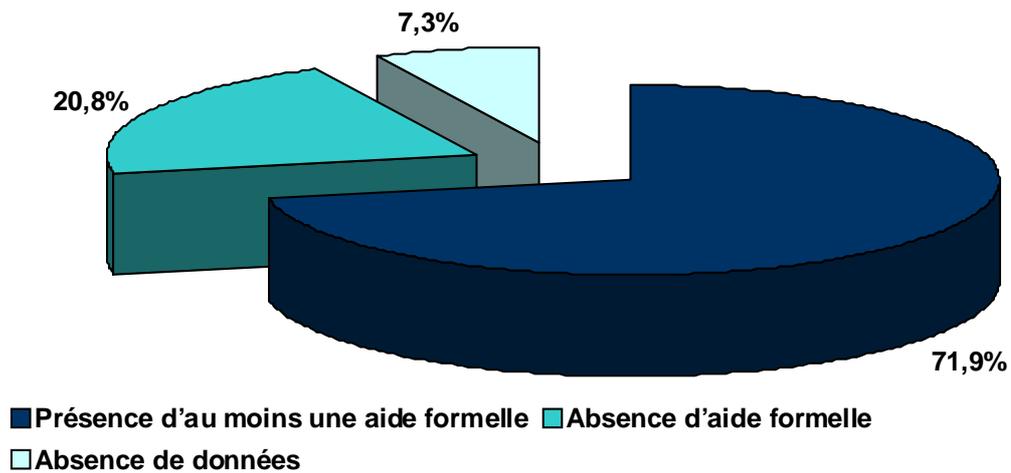


Figure 15 : Répartition de la population en fonction de la présence ou non d'une aide formelle excluant les patients vivant dans des structures à aides intégrées.

### 3.1.3. Les facteurs de risque cardio-vasculaire

Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont exposés dans la figure 16.

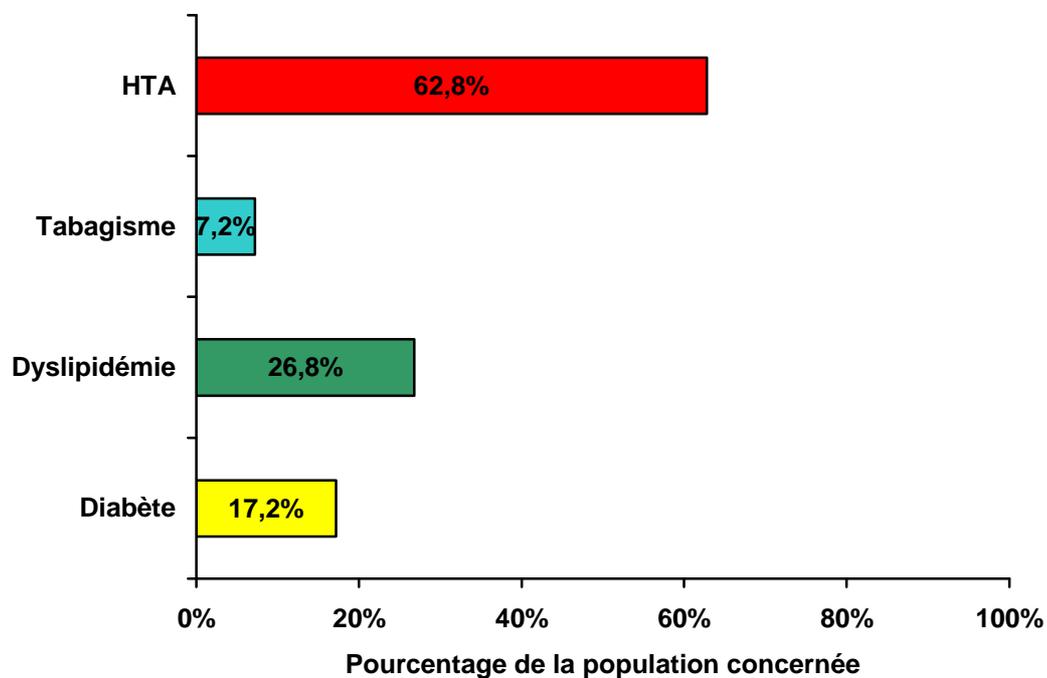


Figure 16 : Proportion des différents facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population étudiée

Les données sur l'obésité sont présentées dans le tableau XIII. Le relevé du poids est fréquemment retrouvé dans le dossier médical, mais les données objectives sur l'obésité sont rares puisqu'elles représentent 2,8% des données recueillies. En considérant l'absence de référence à une obésité dans le dossier comme son absence chez le patient, 2,4% de la population étudiée serait obèse.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction des données sur l'obésité et le poids

<b>Caractéristique des dossiers</b>		<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Dossier sans données sur l'obésité</b>	<b>Poids relevé</b>	211	84,4
	<b>Poids non relevé</b>	32	12,8
<b>Dossier présentant des données sur l'obésité</b>	<b>Obésité mentionnée</b>	6	2,4
	<b>Absence d'obésité mentionnée</b>	1	0,4

### 3.1.4. Les pathologies associées aux patients inclus

Les données relatives aux pathologies ayant été relevées dans les antécédents ou lors du passage du patient au PUG sont reportées dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Pathologies présentées par le patient, mode d'expression de la maladie et proportion des différents profils présentés pour chaque pathologie

	<b>ATCD</b>	<b>Épisode inaugural</b>	<b>ATCD + épisode actuel</b>
<b>AVC</b>	14,4%	3,6%	2,4%
<b>Ischémie du myocarde</b>	6,8%	4,4%	0%
<b>AC/FA</b>	7,2%	7,6%	21,2%
<b>Anémie</b>	0,8%	12%	3,2%
<b>Valvulopathie</b>	3,6%	4,8%	0%
<b>Infection broncho-pulmonaire</b>	1,2%	32%	4,4%
<b>Ischémie aiguë des membres</b>	0,4%	0,4%	0%

La pathologie la plus fréquemment retrouvée chez les patients inclus dans l'étude est la broncho-pneumopathie qui a touché 37,6% de la population, tous modes d'expression confondus. L'AC/FA est également fréquemment retrouvée avec 36% de personnes touchées parmi la population de l'étude avant ou pendant l'hospitalisation. Ces deux pathologies diffèrent de par leur mode d'expression dans l'histoire du patient. La broncho-pneumopathie est associée dans 32% des cas à un épisode inaugural, alors que l'AC/FA est le plus souvent une pathologie déjà connue à l'arrivée dans le service. Par ailleurs, l'AC/FA est l'antécédent le plus souvent retrouvé chez les patients de l'étude avec 28,4% de patient ayant un antécédent de cette pathologie.

La troisième pathologie la plus fréquente est l'AVC avec 20,4% de patients ayant un AVC reporté dans les antécédents ou lors du passage en hospitalisation.

L'ischémie aiguë des membres est rarement signalée dans les dossiers avec seulement 0,8% de patients concernés.

L'anémie a été mise en évidence chez 16% des patients quelle que soit sa forme. 75% des anémies étaient inaugurales.

### 3.1.5. Les autres comorbidités

Les comorbidités relevées chez les patients de l'échantillon sont analysées dans la figure 17.

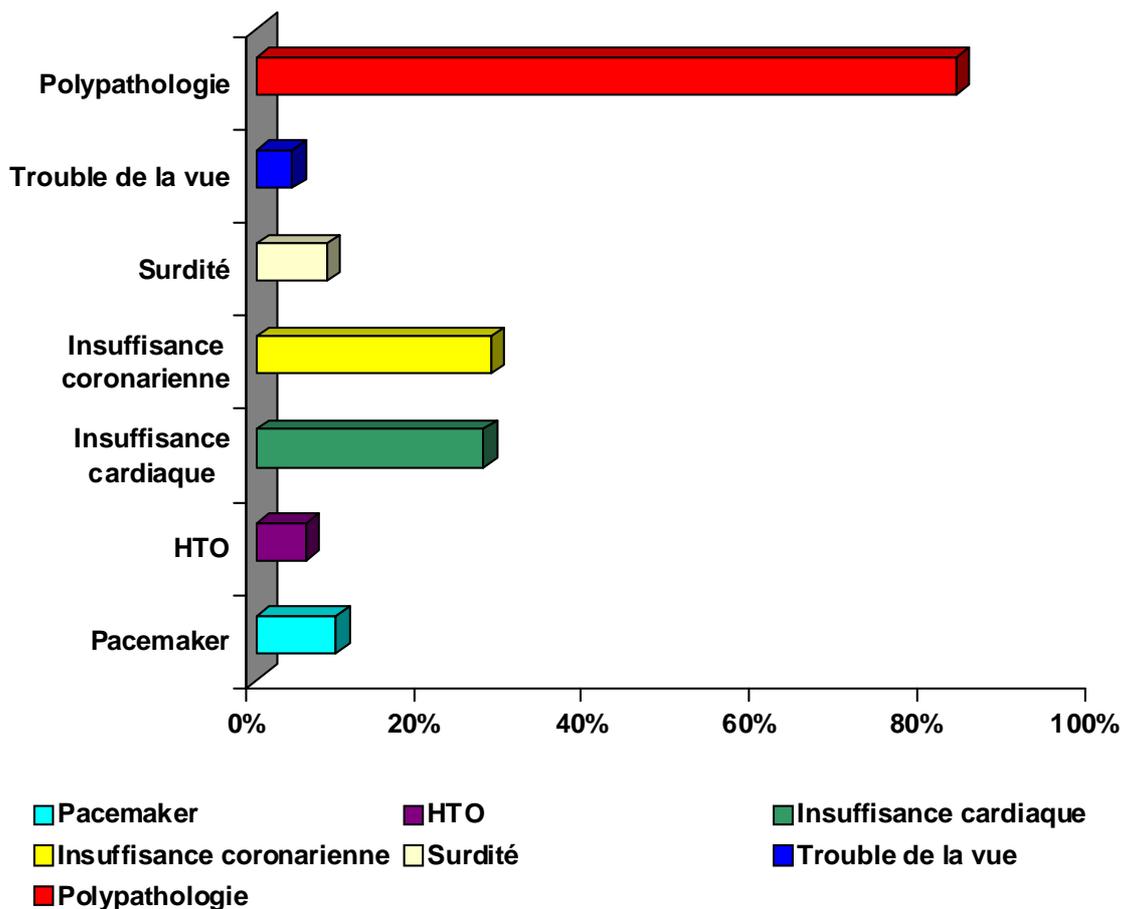


Figure 17 : Proportion des différentes comorbidités au moment de l'hospitalisation

La polyopathie est très fréquente avec 80,6% de patients présentant cette comorbidité. L'insuffisance coronarienne et l'insuffisance cardiaque sont les deux autres comorbidités les plus souvent mises en évidence avec respectivement 27,2% et 28% de la population.

### 3.1.6. Le traitement des patients

Les données sur le traitement des patients à l'arrivée dans le service sont compilées dans le tableau XV.

Tableau XV : Polymédication et traitement anti-déméntiel

	<b>Nombre de patients concernés</b>	<b>Pourcentage de patients concernés</b>
<b>Polymédication</b>	203	81,2
<b>Traitement anti-déméntiel</b>	111	44,4

La polymédication est très fréquente avec 81,2%.

Les détails du traitement anti-déméntiel sont repris dans la figure 18.

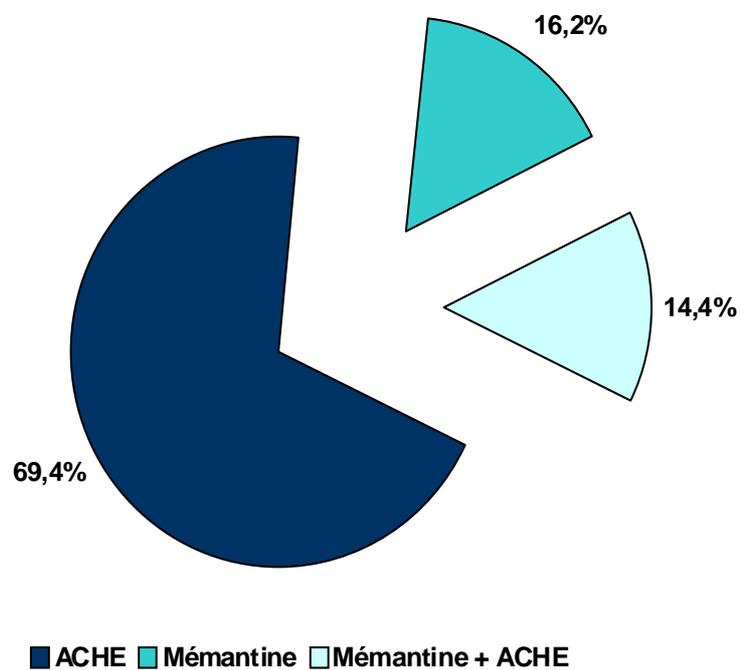


Figure 18 : Distribution de la population en fonction du traitement anti-déméntiel

L'anticholinestérasique (ACHE) est le traitement anti-déméntiel le plus fréquent avec 69,4% des patients. Environ la moitié (47%) des patients traités par Mémantine a un traitement par ACHE associé.

### 3.1.7. La démence et le niveau cognitif

La population de l'échantillon peut être divisée en deux groupes, ceux étiquetés comme déments avant l'hospitalisation, et ceux diagnostiqués au cours de l'hospitalisation comme le montre la figure 19.

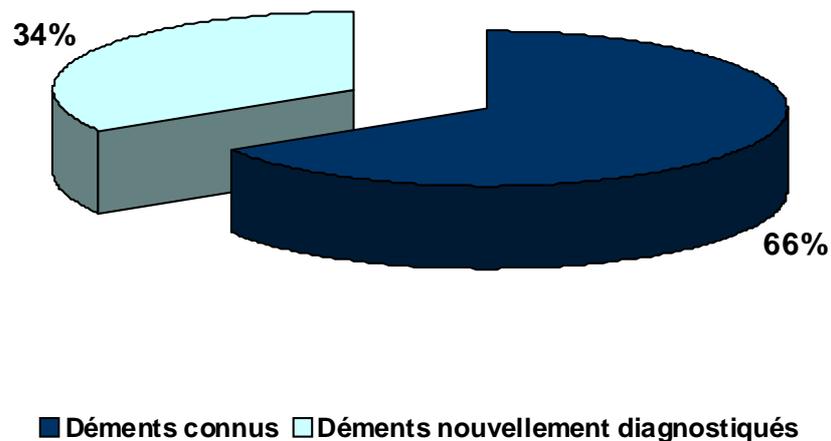


Figure 19 : Distribution de la population en fonction du diagnostic de démence

Les données recueillies sur les MMSE avant, pendant, et après l'hospitalisation sont présentées dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Caractéristiques des MMSE relevés avant, pendant, et après l'hospitalisation

	N	Moyenne	Ecart type	Maximum	Minimum	Médiane
Dernier MMSE						
avant l'hospitalisation	116	18,7	5,8	2	29	18,5
MMSE pendant l'hospitalisation	180	16	5,3	2	30	16
MMSE moins d'un an après l'hospitalisation	83	16,8	6,2	0	30	17
MMSE plus d'un an après l'hospitalisation	42	15,5	5	6	29	16

### 3.1.8. Le devenir du patient

Le devenir des patients suite à la sortie du PUG est donné par le tableau XVII.

Tableau XVII : Devenir des patients hospitalisés

<b>Devenir</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Retour à domicile</b>	56	22,4
<b>SSR</b>	118	47,2
<b>Structure d'hébergement</b>	43	17,2
<b>Décès</b>	1	0,4
<b>Autre service</b>	31	12,4
<b>Absence de données</b>	1	0,4

La destination préférentielle des patients hospitalisés est le service de soins de suite et de réadaptation (SSR). Un peu moins de la moitié de la population étudiée est transférée dans ce type de service suite à l'hospitalisation. Plus de 95% des patients transférés dans une structure d'hébergement y résidaient déjà avant leur entrée dans le service.

La figure 20 montre la proportion de patients réadmis dans l'année suivant l'hospitalisation.

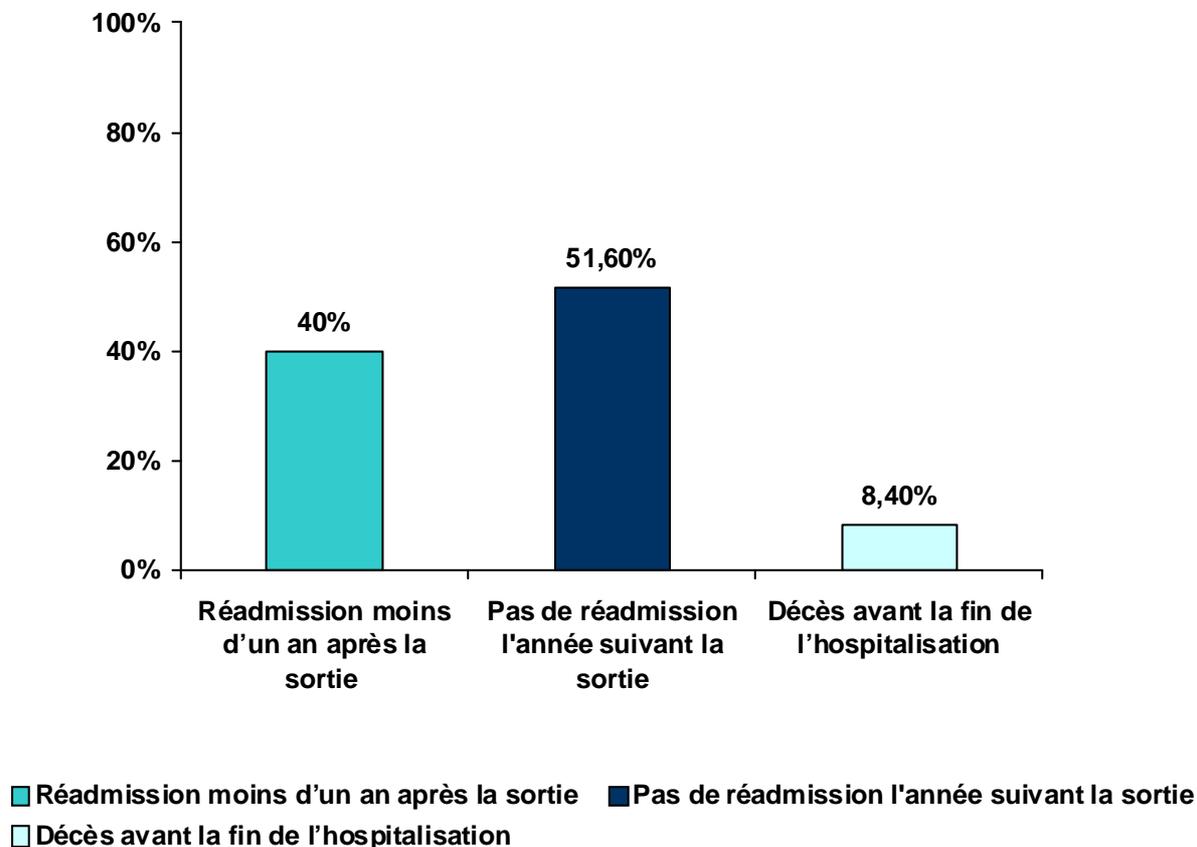


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de l'existence d'une réadmission dans l'année

40% des patients hospitalisé au PUG ont été réadmis dans l'année suivant la sortie, et 21 patients (8%) sont décédés pendant leur hospitalisation, mais un seul au PUG.

La figure 21 montre la répartition des patients en fonction de leur survie un an après l'hospitalisation.

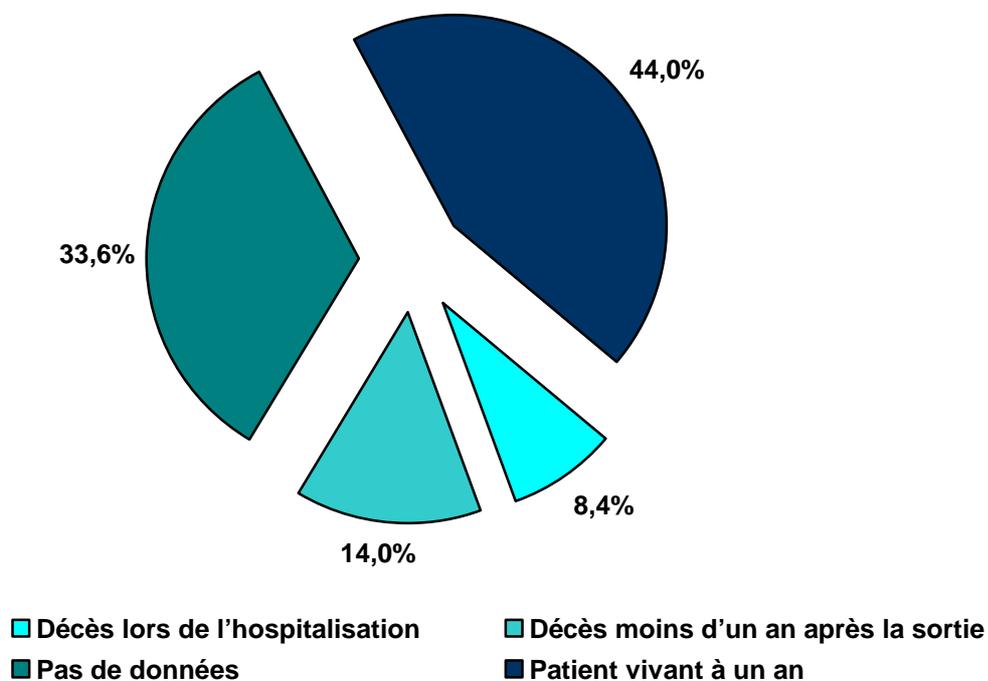
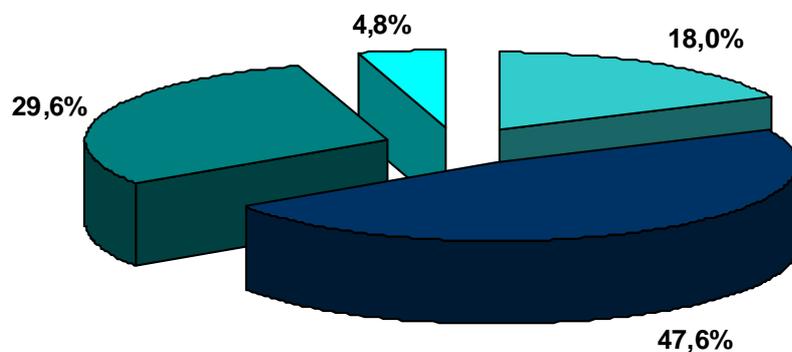


Figure 21 : Répartition de la population en fonction de la mortalité à un an

La mortalité totale à un an après l'entrée en hospitalisation est de 22%. 37,5% des patients décédés le sont lors de l'hospitalisation, et 62,5% après leur sortie. Si l'on prend en compte seulement la population où des données ont pu être recueillies, la mortalité à un an s'élève à 33,7%.

La figure 22 montre la répartition de la population en fonction de l'institutionnalisation en suite d'hospitalisation.



- Patient institutionnalisé en suite d'hospitalisation
- Patient n'étant pas institutionnalisé en suite d'hospitalisation
- Patient déjà institutionnalisé avant l'hospitalisation ou décédé pendant celle-ci
- Absence de données

Figure 22 : Répartition de la population en fonction de l'institutionnalisation en suite d'hospitalisation

18% des patients ont été institutionnalisés dans les suites immédiates de l'hospitalisation. 30% des patients étaient déjà institutionnalisés, ou sont décédés en cours d'hospitalisation et ne rentraient par conséquent pas dans la population potentiellement institutionnalisable. En prenant en compte seulement les patients potentiellement institutionnalisables (ne résidant pas déjà en institution, et vivant à la sortie de l'hôpital), 25,6% des patients ont été institutionnalisés. Au total, 103 patients, soit 41,2% du total de la population ont été transférés dans une institution dans les suites de l'hospitalisation.

### 3.2. Évaluation de l'impact de l'hospitalisation sur le déclin cognitif des patients déments insuffisants cardiaques

Le tableau XVIII montre l'association du DCR, considéré comme une perte de 4 points au MMSE à un an, avec les différentes caractéristiques des patients.

Tableau XVIII : Analyse univariée des patients en fonction de l'existence d'un DCR (perte de 4 points au MMSE en un an)

Constante	OR	IC 95	p
<b>Âge (en années)</b>	1,07	[0,99 – 1,15]	0,0866
<b>Genre</b>			0,6642
Femme	1		
Homme	0,85	[0,40 – 1,8]	
<b>Insuffisance cardiaque connue</b>			0,3506
Oui	1		
Non	1,47	[0,66 – 3,28]	
<b>HTA</b>			0,0515
Oui	1		
Non	0,44	[0,19 - 1]	
<b>Diabète</b>			0,9205
Oui	1		
Non	1,04	[0,44 – 2,5]	
<b>Dyslipidémie</b>			0,5085
Oui	1		
Non	0,77	[0,35 – 1,67]	

<b>Constante</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95</b>	<b>p</b>
<b>Polypathologie</b>			0,9654
Oui	1		
Non	0,96	[0,19 – 4,99]	
<b>ACHE + Mémantine</b>			0,4756
Oui	1		
Non	1,62	[0,43 – 6,06]	
<b>Traitement anti-déméntiel</b>			0,8716
Oui	1		
Non	0,94	[0,45 – 1,96]	
<b>Hypotension orthostatique (HTO)</b>			0,2600
Oui	1		
Non	3,89	[0,37 – 41,33]	
<b>Pacemaker (PM)</b>			0,2086
Oui	1		
Non	2,24	[0,64 – 7,92]	
<b>Insuffisance coronarienne</b>			0,9048
Oui	1		
Non	1,05	[0,47 – 2,34]	
<b>Réadmission dans l'année</b>			0,2046
Oui	1		
Non	1,66	[0,76 – 3,66]	

Constante	OR	IC 95	p
<b>Institutionnalisation en suite d'hospitalisation</b>			0,9522
Oui	1		
Non	0,97	[0,33 – 2,83]	

On remarque dans ce tableau que l'âge, l'HTA, le port d'un pacemaker, et la réadmission dans l'année suivant l'hospitalisation présentent un p suffisamment significatif.

Les résultats de l'analyse multivariée sont décrits dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Coefficient du modèle logistique pour DCR à un an

Constante	OR	IC 95	p
<b>Âge (en années)</b>	1,07	[0,99 – 1,15]	0,0900
<b>HTA</b>			0,0412
Oui	1		
Non	0,41	[0,17 – 0,96]	
<b>Insuffisance cardiaque connue</b>			0,3151
Oui	1		
Non	1,53	[0,66 – 3,54]	

Des tendances sont observées mais seule l'HTA est identifiée comme facteur de risque de DCR chez les patients déments. On observe que les sujets non hypertendus avaient moins de risque que les sujets hypertendus de développer un déclin cognitif rapide.

Dans cette étude, l'insuffisance cardiaque n'est pas associée au déclin cognitif rapide.

### 3.3. ÉVALUATION DE LA RÉADMISSION À UN AN EN FONCTION DE L'EXISTENCE OU NON D'UN DCR À UN AN

La figure 23 compare la durée avant réadmission chez les patients réadmis en hospitalisation dans l'année en fonction de la présence ou non d'un DCR.

100 patients sur les 250 inclus dans l'étude, soit 40% des patients ont été réadmis dans l'année suivant l'hospitalisation.

La médiane de réadmission à un an est de : 115 jours chez les patients non DCR et 48 jours chez les patients DCR. La différence n'est pas significative mais une vraie tendance est observée chez les patients dans la première année suivant l'hospitalisation au PUG.

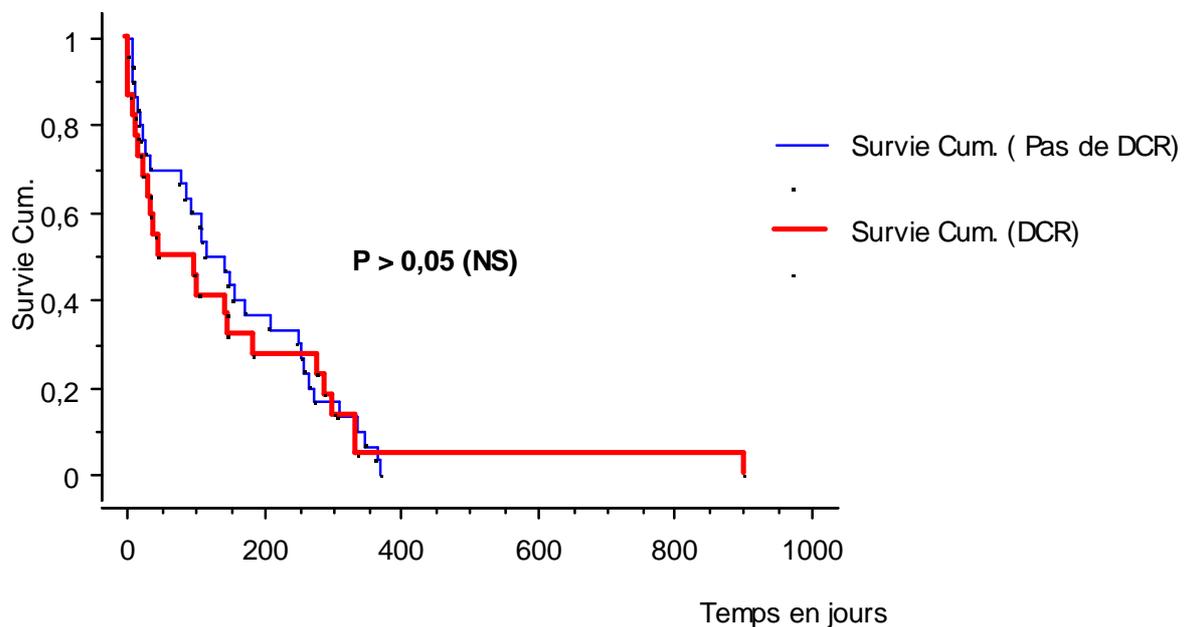


Figure 23 : Courbe de survie avec réadmission à un an comparée (DCR et non DCR)

### 3.4. ÉVALUATION DE LA SURVIE À UN AN DES PATIENTS

La figure 24 montre l'évolution de l'incidence de la mortalité à un an chez les patients décédés dans l'année ayant suivi l'hospitalisation.

56 patients, soit 22,4% du total des patients inclus dans l'étude, sont décédés dans l'année ayant suivi l'hospitalisation.

La médiane de mortalité est de 105 jours dans ce groupe de patients.

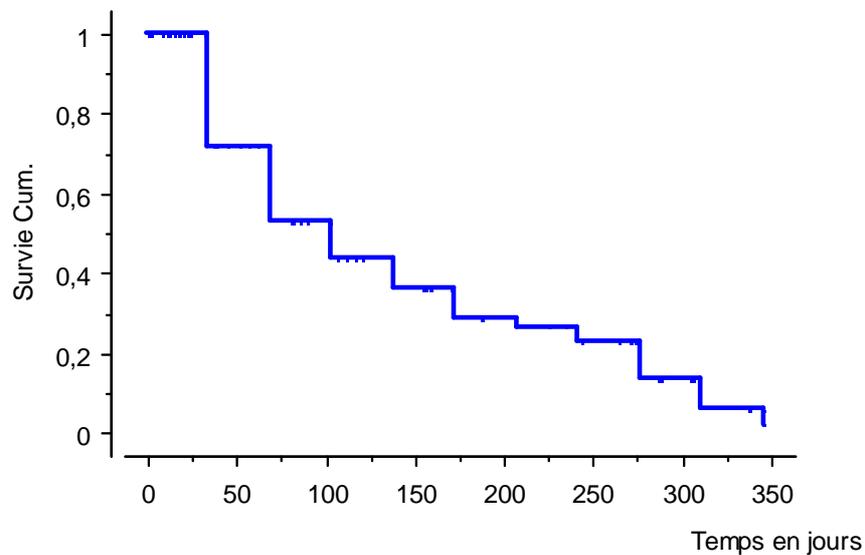


Figure 24 : Évolution de l'incidence de la mortalité à un an chez les patients déments admis au PUG

## 4. DISCUSSION

### 4.1. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de cette étude était d'apprécier les effets de l'insuffisance cardiaque sur le déclin cognitif rapide. Le travail réalisé dans cette thèse ne permet pas d'associer l'hypoperfusion cérébrale secondaire à l'insuffisance cardiaque et le déclin cognitif rapide ( $p = 0,3151$ ). Sur l'ensemble des variables analysées, seule l'HTA semble avoir un impact sur la survenue d'un DCR chez les patients déments avec un OR à 0,44 et un  $p$  à 0,0412. Les autres variables étaient soit non significatives, soit non associées au DCR (PM, réadmission dans l'année). Dans notre étude, le genre n'influe pas sur la survenue d'un DCR (OR = 1,07) et ce de manière significative ( $p = 0,0900$ ).

En matière d'impact sur la réadmission à un an du DCR, il existe une tendance nette puisque les patients DCR présentent une médiane de réadmission de 48 jours contre 115 jours chez les patients non DCR, mais il n'existe pas de significativité statistique. La perte d'autonomie rapide due au DCR peut expliquer la nécessité d'une prise en charge en secteur hospitalier, en l'absence de temps nécessaire à la mise en place d'aides adaptées à domicile.

L'hospitalisation semble également avoir un impact négatif sur la mortalité des patients déments. 22,4% des patients hospitalisés sont décédés dans l'année ayant suivi l'hospitalisation avec une médiane de mortalité de 105 jours. Le PUG est une unité d'hospitalisation aiguë, il paraît donc légitime de retrouver une mortalité élevée chez ces patients âgés présentant au moins au moins deux facteurs favorisant : une démence, et une pathologie aiguë.

Sur la totalité des patients hospitalisés au PUG sur les trois années concernant l'étude 21,4% étaient déments. Dans la population de l'étude, l'âge moyen était de 87,1 ans. Les patients inclus dans l'étude comprenaient 66,8% de femmes et 33,2% d'hommes.

Les données se rapportant au niveau éducatif des patients sont difficilement interprétables, la proportion de données manquantes étant relativement élevée (62,4%), malgré tout on retrouve un taux de niveau éducatif élevé relativement faible (9,6% de patients bacheliers et 4,2% de patients ayant fait des études supérieures).

Dans notre étude, la majorité des patients hospitalisés venait soit de leur domicile (72,4%), soit d'un EHPAD (22,8%).

La grande majorité des patients vivant à domicile bénéficiait d'au moins une aide formelle (71,9%) en incluant les 7,3% de dossiers ne comprenant pas d'information à ce sujet. On peut penser que la présence d'une aide formelle traduit un certain degré de dépendance rendant le patient plus susceptible d'être hospitalisé en cas de pathologie aiguë.

En ce qui concerne l'HTA, on retrouve un taux relativement élevé de 62,8% de patients atteints, et on peut penser que ce résultat traduit un lien entre HTA et démence. De la même manière, le diabète concernait 17,2% des patients de notre étude ce qui est relativement élevé. On peut donc également penser que le diabète est plus fréquent chez les patients déments.

Dans cette étude, 36,6% des patients ont présenté une infection broncho-pulmonaire pendant l'hospitalisation, ce qui représente la pathologie la plus souvent relevée chez les patients de l'échantillon. La démence étant un facteur de risque de pneumopathie (par le biais des troubles de la déglutition), il est logique de retrouver une forte prévalence de cette pathologie dans notre échantillon.

Les patients de notre étude ont présenté pour 28,8% d'entre eux une fibrillation auriculaire au cours de l'hospitalisation dont 21,2% où la pathologie était déjà connue. 7,2% avait une fibrillation auriculaire dans leurs antécédents qui n'était plus présente au moment du séjour dans le service.

20,4% des patients de notre étude ont présenté à un moment ou à un autre de leur vie un AVC. 3,6% des patients ont été hospitalisés pour leur premier épisode d'AVC alors que 2,4% ont présenté un épisode d'AVC en ayant déjà un antécédent connu. 16,8% des patients de l'échantillon avaient déjà présenté un AVC avant leur hospitalisation ce qui représente l'antécédent le plus fréquemment retrouvé chez les patients de l'étude.

L'insuffisance cardiaque était fréquente dans notre échantillon puisqu'elle concernait 27,20% des sujets de l'étude. La proportion de patients portant un pacemaker est relativement élevée dans la population de l'étude avec 9,6% de patients concernés.

Dans notre étude, 66% des patients étaient des déments connus et 34% des déments nouvellement diagnostiqués. Sur les 165 patients déments connus, 111 bénéficiaient d'un traitement spécifique (69,4% d'ACHE, 16,2% Mémantine, et 14,4% ACHE + Mémantine), soit 67,3%.

Seulement 22,4% des patients de l'étude sont retournés à domicile après l'hospitalisation (47,2% en SSR, 17,2% en structures d'hébergement, 12,4% dans d'autres services). Ce faible taux est à interpréter en ayant à l'esprit les 27,2% de patients vivant déjà dans des structures d'hébergement. Cependant, on constate d'une part un lien privilégié entre le PUG et les autres structures de la filière gériatrique (47,2% SSR), et d'autre part on

peut estimer que les déments étant par essence des patients plus dépendants, ils nécessitent plus fréquemment une période de récupération hospitalière. Le taux de nouvelle institutionnalisation en suite d'hospitalisation était important avec 25,6% des patients concernés.

Les MMSE relevés au cours de l'étude suivent une certaine logique. Le MMSE moyen est maximal avant l'hospitalisation (18,7 points en moyenne), il baisse significativement en cours d'hospitalisation (16 points en moyenne) traduisant les effets d'une part de la pathologie aiguë et d'autre part de l'hospitalisation tous deux pourvoyeurs de syndrome confusionnel et de déclin cognitif. On assiste à une remontée dans l'année suivant l'hospitalisation (16,8 points de moyenne) à mesure que l'on s'éloigne de l'épisode aigu ayant nécessité une hospitalisation traduisant une certaine récupération des facultés cognitives, puis il reprend sa course inéluctable plus d'un an après l'hospitalisation (15,5 points en moyenne).

## 4.2. FORCES ET FAIBLESSES

Ce travail est intéressant à plusieurs titres. Tout d'abord, il s'intéresse à un sujet peu investigué jusqu'à présent dans la littérature, le DCR et ses déterminants. Ce sujet se rapporte en outre à un domaine considéré à l'heure actuelle comme un problème de santé publique comme en témoigne les récents plans Alzheimer successifs. Le nombre de patients inclus était élevé (250) avec un nombre de variables colligées pour chaque patient important (60) permettant ainsi d'avoir une bonne vision de la population gériatrique démente hospitalisée au PUG. Le Limousin regroupant une des populations les plus âgées d'Europe, cette étude bénéficie d'un réservoir de patients important. Le travail ayant eu lieu dans un secteur gériatrique, les dossiers consultés étaient remplis par des praticiens habitués à recueillir les données intéressantes concernant les patients âgés, et où certaines informations étaient recueillies de manière quasi standardisée. Le suivi des patients a également été facilité par le passage en secteur gériatrique.

La principale faiblesse de cette étude est son caractère rétrospectif. D'autre part l'absence d'un groupe contrôle a rendu impossible la comparaison de l'échantillon avec des sujets non déments. Plusieurs biais sont à noter :

- Biais de sélection : Les patients ont été intégrés dans l'étude sur trois années (2008, 2009, 2010) mais sur la dernière année, tous les patients n'ont pas été pris en compte par manque de temps.

- Biais de classification : Une majorité de patients était des déments connus, mais les patients non déments à l'entrée dans le service ont été considérés comme déments sans certitude diagnostique, sur la foi du codage au PMSI souvent provoqué par la découverte d'un MMSE bas.
- Biais d'information : Pour certaines variables, les données collectées étaient très peu nombreuses.
- Biais de confusion : Ce biais a été limité par l'usage d'une analyse multivariée, mais certaines données n'ont été interprétées qu'en analyse univariée.

D'autre part, si on se réfère aux critères de Bradford-Hill (force de l'association, cohérence, spécificité, relation temporelle, relation dose-effet, plausibilité, preuve expérimentale, analogie), seule une corrélation peut être tirée de cette étude, plusieurs critères étant manquants pour établir un lien de causalité.

#### 4.3. COHÉRENCE EXTERNE

Il existe peu de données sur les facteurs favorisant le DCR. Cependant parmi les quelques études réalisées, la plupart ne retrouvaient pas d'influence des facteurs de risque cardio-vasculaire sur le DCR. A notre connaissance, aucune étude ne liait insuffisance cardiaque, genre, et DCR. Il existe par contre une étude en faveur d'un rôle de l'HTA dans la survenue du DCR [273]. Le lien entre HTA et DCR présent dans notre étude, même si il est peu observé dans la littérature, n'est donc pas complètement dénué de sens.

Il n'apparaît pas de données sur le lien entre DCR et réadmission à un an dans la littérature. Cependant, il a été démontré que la mortalité et surtout la dépendance étaient plus importantes chez les patients présentant un DCR [4], ce qui pourrait expliquer la tendance à une réadmission plus rapide chez les patients DCR. Il est également intéressant de noter que dans une étude récente étudiant le devenir à un an de patients déments hospitalisés dans un service de court séjour gériatrique, le taux de réadmission à un an était de 51% [274] ce qui est relativement proche de celui retrouvé dans notre étude (40%). La différence pouvant être liée à la nature prospective de cette étude comparée à la notre qui était rétrospective.

La mortalité à un an retrouvée dans notre travail est relativement concordante avec la littérature puisque dans cette même étude sur le devenir à un an des patients hospitalisés en court séjour gériatrique, la mortalité à un an était de 31% [274] alors que dans notre étude elle s'élevait à 22%. La différence est explicable par la forte proportion de patients dont le

dossier ne renseignait pas sur la mortalité à un an (33,6%). Ce résultat est également concordant avec la littérature qui retrouve une mortalité élevée suite à une hospitalisation chez les sujets âgés.

La proportion plus importante de femmes dans notre échantillon est en accord avec la littérature [86] [87]. L'espérance de vie féminine à la naissance plus élevée que chez les hommes (respectivement 84,9 ans et 78,5 ans en 2012 selon l'INED) peut également expliquer ce phénomène. L'âge relativement élevé des patients de cette étude (âge moyen de 87,1 ans) est cohérent avec la littérature qui définit l'âge comme le premier facteur de risque de démence.

Les données concernant le niveau socio-éducatif sont plutôt concordantes avec la littérature qui décrit le haut niveau d'étude comme un facteur protecteur vis-à-vis de la démence [92]. D'autre part, la population gériatrique actuelle était en âge d'étudier à une époque où peu de gens accédaient aux études supérieures comparativement à aujourd'hui, d'autant plus dans une région agricole comme le Limousin.

Les données concernant le lieu de vie des patients sont difficilement interprétables. D'un côté, la proportion de patients venant des EHPAD peut sembler élevée puisqu'en 1998, 10% seulement des patients de plus de 75 ans vivaient en EHPAD [275], et le cadre institutionnel étant à priori plus apte à prendre en charge les patients atteints de pathologie aiguë. D'un autre côté, l'âge moyen des patients de notre étude (87,1 ans) relativement élevé (sachant qu'environ un tiers des patients de plus de 90 ans vivent en EHPAD), et la prévalence élevée de la démence en institution de 71,6% (dans l'étude PAQUID cette prévalence étant très variable en fonction des études) aurait pu entraîner une proportion de patients venant d'EHPAD plus élevée.

La prévalence de l'HTA est variable selon le mode de recueil. Les études concordent en faveur d'une prévalence de l'HTA en augmentation avec l'âge. L'étude FLASHS qui comprenait un recueil de données retrouvait une prévalence de 59% chez les plus de 75 ans [276], alors que les études incluant une mesure de la pression artérielle retrouvait des prévalences un peu plus élevées (79,8% et 71,3% respectivement pour les hommes et pour les femmes entre 65 et 75 ans dans l'étude MONA LISA [277]) . L'étude FLASHS incluait l'envoi par courrier de questionnaires à une population cible, et notre étude reposant sur l'étude de dossiers, il paraît licite d'envisager que les données aient été moins bien reprises dans les dossiers médicaux où l'information peut parfois ne pas être mentionnée alors que les patients sont à priori aptes à donner une réponse spécifique sur leur passé médical. En conséquence, on aurait pu s'attendre à un taux plus bas d'hypertendus. On peut cependant noter que notre étude était basée sur un échantillon hospitalier alors que l'étude FLASHS

concernait la population générale. Plusieurs études ont établi un lien entre HTA et démence [148-149] en particulier dans la période « midlife », et même si un lien formel n'a pu être établi pour l'heure [151], l'HTA est l'un des facteurs de risque de démence le plus souvent évoqué. Les données sur l'HTA étant recueillies à partir des antécédents des patients (et donc potentiellement présente depuis de nombreuses années donc en période « midlife »), on peut considérer que la forte proportion d'HTA dans la population démente de notre étude est cohérente avec la littérature.

Dans l'étude PAQUID, la prévalence du diabète était de 10,3% après 65 ans [278]. La prévalence du diabète entre 75 et 80 ans serait la plus élevée avec 14% [279], ce qui est beaucoup plus faible que dans notre échantillon. L'association entre diabète et démence est de mieux en mieux établie. Plusieurs études ont en effet démontré le risque plus important de démence chez les diabétiques [165] [166], en particulier en période « midlife » [167]. Le diabète étant considéré comme un facteur de risque de démence, les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature sur ce point.

Les données sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaire sont difficilement interprétables. En ce qui concerne la dyslipidémie, seulement 26,8% des patients semblent atteints de cette pathologie dans notre étude. En sachant que la dyslipidémie est plus fréquente avec l'âge, ce chiffre ne peut être considéré comme représentatif puisque dans l'étude ENNS réalisée en 2006, la fréquence de la dyslipidémie traitée ou non était de 59,8% chez les patients de 55 ans à 74 ans [280]. Le tabagisme qu'il soit actif ou sevré ne concernait que 7,2% des patients de l'étude. La prévalence du tabagisme actif étant de 29,9% en 2004 dans la population générale, les données ne peuvent être considérées comme représentatives du tabagisme réel des patients d'autant plus que les patients âgés n'ont pas été sensibilisés aux risques du tabagisme de la même manière que la jeune génération [281]. Contrairement au diabète et à l'hypertension, ces deux facteurs de risque ne peuvent être identifiés aisément par un traitement spécifique ce qui peut expliquer qu'ils soient moins souvent notifiés dans les dossiers médicaux.

Les données sur l'obésité ne sont pas interprétables. Si la grande majorité des dossiers comportent le poids des patients (87,2%), très peu font référence à l'obésité qui ne peut être déterminée sans la présence d'un indice de masse corporelle (IMC). En conséquence, seuls 2,4% des patients sont obèses dans notre étude. L'étude ObEpi 2012 retrouvait 18,7% de patients obèses après 65 ans [282]. Même si l'obésité a tendance à baisser au grand âge en laissant place au problème de la dénutrition, ces chiffres ne peuvent être considérés comme représentatifs de la population générale.

Le taux important de pneumopathie dans notre échantillon est relativement concordant avec la littérature. En effet, le taux d'hospitalisation pour pneumopathie est élevé dans la population âgée. Il serait de 40% en moyenne, et même de 62% chez les plus de 90 ans dans la population non institutionnalisée [283]. On aurait même pu attendre un taux plus élevé du fait d'une part de la présence d'au moins un facteur favorisant la pneumopathie chez tous les patients de l'étude (la démence) et d'autre part du fait de la présence de patients institutionnalisés dans l'échantillon (autre facteur favorisant la pneumopathie).

Le taux de fibrillation auriculaire est très élevé en comparaison de la prévalence retrouvée dans la population générale puisque une grande étude épidémiologique américaine datant de 2001 retrouvait une prévalence de 9,0% chez les plus de 80 ans (étude sur environ six mois) [284]. On peut penser que la fibrillation auriculaire est plus fréquente chez les patients déments devant ces résultats, ce qui est cohérent avec les données actuelles de la littérature qui décrit la fibrillation auriculaire comme un très probable facteur de risque indépendant de démence (y compris en l'absence d'AVC) [176] [177].

L'institut de veille sanitaire rapporte une prévalence des antécédents d'AVC croissante avec l'âge de 9,5% pour les personnes âgées de plus de 85 ans [285], bien plus basse que celle retrouvée chez les patients de notre étude. Les AVC étant des facteurs de risque de démence vasculaire et possiblement de MA, il est peu étonnant que cette pathologie se retrouve plus fréquemment dans les antécédents des patients de l'échantillon que dans la population générale.

L'anémie concernait 15,2% des patients au moment de l'hospitalisation. La prévalence de l'anémie dans la population gériatrique générale est difficile à établir puisqu'elle varie de 2,9% à 61% pour les hommes et de 3,3% à 41% pour les femmes en fonction des études et des critères définissant l'anémie. Les taux de prévalence les plus élevés sont retrouvés chez les patients hospitalisés dans les services aigus de gériatrie [286]. On peut considérer que dans notre échantillon, la prévalence de l'anémie devrait être proche des plus hautes valeurs retrouvées dans la littérature. L'anémie est probablement sous-estimée dans notre étude. Le mode de recueil des données uniquement via le dossier médical peut expliquer ce résultat, les anémies minimales pouvant ne pas être reportées dans le dossier notamment.

Les données concernant l'infarctus du myocarde retrouvent des chiffres relativement peu élevés. Seulement 6,8% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde alors que les rares données de prévalence retrouvent 18,4% d'antécédents (7,9% d'IDM sans signe ECG, 6,4% de signes ECG d'onde Q, et 4,1% d'IDM + signe ECG) [287]. On peut supposer que les contrôles systématiques à l'interrogatoire et à l'ECG de la présence d'un IDM sont plus efficaces qu'un recueil de données sur dossier, mais en conservant seulement

les cas d'IDM symptomatiques rapportés par le patient on atteint un taux de 12% de présence d'un IDM en tant qu'antécédent dans cette population âgée de 75 ans à 85 ans, ce qui reste largement supérieur au taux d'antécédent d'IDM retrouvé dans notre étude.

La polymédication prévalente (définie dans notre travail comme la présence d'au moins cinq traitements médicamenteux) concernait 81,2% des patients de notre étude. Les données de l'étude PAQUID sur les sujets de plus de 65 ans retrouvaient 40,4% de patients vivant à domicile et 56% des patients vivant en institution remplissant les conditions définies dans notre étude pour la polymédication [288]. Il est difficile d'extrapoler à partir de ces données, la population de l'étude PAQUID étant plus jeune et non hospitalière, malgré tout on peut penser que le taux de polymédication est relativement élevé dans notre étude par rapport à la population gériatrique générale. Dans notre étude, la polypathologie prévalente (au moins trois pathologies connues à l'arrivée dans le service) concernait 83,6% des patients. Selon les données de l'enquête INSEE-CREDES réalisée en 1991, 86% d'un échantillon de patients français de plus de 70 ans vivant à domicile rentraient dans cette définition [289] [290]. Cette enquête était déclarative et il est donc assez logique de retrouver un taux plus élevé que dans notre étude où les données étaient plus volontiers manquantes que surévaluées.

Les troubles de l'audition et de la vue sont probablement peu repris dans le dossier des patients de l'étude. Le taux de trouble de l'audition était de 8,4% chez les patients de l'étude. Une étude de 2006 estimait que la presbycusie touchait au moins 50% de la population âgée de plus de 75 ans [291]. L'enquête du CREDES réalisée en 1998 retrouvait à partir de la morbidité déclarée des plus de 75 ans environ 31% de trouble de l'audition (seulement 8% étaient pris en charge). Cette même enquête retrouvait 70% de trouble de la vue [292] alors que dans notre étude seulement 4,4% des patients étaient connus comme ayant un trouble de la vue. Ces chiffres sont probablement sous-estimés, d'autant plus que les troubles sensoriels favorisent l'altération cognitive et devraient donc être plus élevés que dans la population générale. On peut penser que ces données sont peu colligées du fait de l'existence chez les patients hospitalisés au PUG de pathologies aiguës rendant relativement secondaires les affections sensorielles chroniques. Cependant le recueil des données concernait aussi les hospitalisations précédentes.

L'hypotension orthostatique concernait 6% des patients de l'étude. Ce chiffre paraît relativement faible au regard de la littérature. La prévalence chez les plus de 65 ans serait de 18,2% selon une vaste étude épidémiologique, et augmenterait avec l'âge [293]. La population de notre étude étant âgée de 75 ans et plus, on aurait même pu imaginer un taux plus élevé. Soit les données sont peu consignées dans les dossiers, soit l'hypotension orthostatique est insuffisamment dépistée.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est très variable en fonction des méthodes diagnostiques utilisées. L'échantillon de notre étude étant hospitalier, et l'insuffisance cardiaque étant une des pathologies les plus fréquemment retrouvées chez les plus de 65 ans hospitalisés, la prévalence est probablement proche des chiffres les plus hauts retrouvés dans la littérature, soit autour de 13% chez les plus de 65 ans. Le taux d'insuffisance cardiaque semble donc malgré tout plus élevé dans notre échantillon de patients déments hospitalisés que dans la population générale. Ce résultat est plutôt en accord avec la littérature qui présente l'insuffisance cardiaque comme un probable facteur de risque indépendant de déclin cognitif [188-189] et de démence [192] même si cette association n'a pas été confirmée de manière certaine.

Dans la littérature, la prévalence de l'implantation d'un pacemaker est de 2,6% dans la population générale âgée de plus de 75 ans [294]. Il existe peu de données sur la prévalence du pacemaker en secteur hospitalier. On peut malgré tout envisager que le port d'un pacemaker soit plus fréquent chez les patients déments devant la forte proportion retrouvée dans notre étude (9,6%). Ce résultat pourrait être concordant avec la littérature puisque les troubles du rythme (et notamment la fibrillation auriculaire) sont à risque de démence vasculaire et potentiellement de démence dégénérative.

L'insuffisance coronarienne concerne 28% de la population de l'étude. Ce taux semble relativement élevé, mais il est difficile d'interpréter ce chiffre. Peu d'études concernent l'insuffisance coronarienne, et le concept lui-même reste mal défini et sans doute trop général.

Les données de la littérature sur la démence incidente et découverte pendant une hospitalisation en court séjour gériatrique sont rares. Dans l'étude de Vétillard et al., il était retrouvé 46% de démence non diagnostiquée à l'entrée, et 54% de démence diagnostiquée [274] à l'entrée en court séjour gériatrique. Dans notre étude, seulement 34% des démences n'étaient pas diagnostiquées à l'entrée. On peut penser qu'il existe là une disparité régionale. Il est possible que la démence soit mieux diagnostiquée dans la population limousine où la population est plus âgée faisant de la démence un problème majeur que dans la population parisienne.

La littérature décrit une durée d'hospitalisation plus longue chez les patients déments que chez les non déments avec une durée moyenne de séjour de 10,4 jours contre 6,5 jours chez les non déments [295]. Ces données concordent avec le taux important de transfert vers un autre service hospitalier en suite d'hospitalisation (59,6%) dans notre étude qui traduit une durée de séjour prolongée. L'institutionnalisation était moins fréquente dans notre étude (25,6%) que dans l'étude de Vétillard et al. (37%). Cette différence est explicable par

le nombre plus important de patients déments non diagnostiqués à l'entrée qui nécessitaient potentiellement plus de mise en institution que dans notre étude où les déments étaient mieux diagnostiqués et donc mieux suivis.

#### **4.4. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

L'HTA est associée au DCR chez les patients de notre étude. Même si aucun lien de causalité n'est établi actuellement, cette association a déjà été mise en évidence dans la littérature. Le DCR étant associé à un plus grand risque de complication, l'HTA pourrait, si le résultat de notre étude se confirme à l'avenir, être un facteur de gravité chez les patients déments. Les données sur l'HTA étant recueillies parmi les antécédents des patients, on peut même envisager que la présence d'une hypertension à un âge plus jeune pourrait favoriser le DCR. Cette étude renforce donc l'intérêt du bon contrôle de la tension artérielle y compris chez les patients plus jeunes, d'autant plus que l'HTA est déjà largement reconnue comme un facteur de risque de démence, en particulier en période « midlife ». Il a également été constaté une réadmission plus rapide chez les patients DCR que chez les autres patients déments. En conséquence, il apparaît licite d'envisager la sortie d'hospitalisation de manière relativement prudente, et de mettre en place des aides importantes chez ces patients dans un premier temps afin de limiter au moins les effets de la perte d'autonomie plus rapide chez les patients DCR. Il a également été retrouvé un taux élevé de diabète, de fibrillation atriale, d'HTA, d'insuffisance cardiaque, de pacemaker, de genre féminin, de bas niveau éducatif et d'AVC dans la population démente de notre étude. Ces données sont intéressantes car elles sont concordantes pour la plupart avec la littérature qui les définit comme de potentiels facteurs de risque de démence, voire même comme des facteurs de risque avérés (diabète). Il apparaît donc nécessaire d'être particulièrement attentif à l'évolution cognitive des patients présentant ces caractéristiques.

Peu d'étude sur les déterminants du DCR ont été réalisées à ce jour. Devant l'importance croissante des pathologies cognitives, il apparaît nécessaire que des études prospectives bien conduites, comme celle de l'observatoire du déclin cognitif rapide, soient réalisées afin de confirmer les premiers résultats ayant émergé dans la littérature. Ce travail pose donc les bases de futures recherches analysant les causes du DCR, notamment l'HTA qui est associée au DCR dans notre étude.

## CONCLUSION

Les pathologies cognitives des sujets âgés sont un problème de santé publique dont l'importance est croissante. Le DCR a été associé dans la littérature à un plus grand risque de complication (dépendance et mortalité notamment), et apparaît donc comme un domaine de recherche important pour isoler les patients les plus fragiles, d'autant plus que peu de données sont disponibles actuellement. Ce travail n'a pas permis d'associer l'insuffisance cardiaque avec le DCR, par contre une association a été retrouvée avec l'HTA qui est déjà un facteur de risque de démence connu. Cette étude montre donc une nouvelle fois l'importance du bon contrôle de la tension artérielle. Ce travail confirme également l'idée selon laquelle les patients présentant un DCR sont plus à risque de développer des complications puisqu'ils apparaissent comme étant réadmis bien plus rapidement que les patients non DCR même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif. La mortalité à un an élevée retrouvée dans cette étude montre bien l'impact négatif des pathologies aiguës chez les patients déments. Cette étude montre également une prévalence élevée de certaines pathologies qui sont déjà connues comme étant des facteurs de risque de démence. Le diabète et l'HTA sont des facteurs de risque confirmés de démence, et sont très fréquemment retrouvés dans la population de patients déments de notre étude. La fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque, et les AVC sont des facteurs de risque de démence très fortement suspectés même si ils ne sont pas confirmés avec certitude, et sont également retrouvés très fréquemment dans notre étude. Les données socio-démographiques des patients de notre étude montraient une part importante de patients âgés, de genre féminin et avec un bas niveau éducatif, confirmant ainsi les données retrouvées dans la littérature.

Cette étude conforte certaines pathologies cardio-vasculaires comme étant des facteurs de risque de démence. Les facteurs de risque de démence sont de mieux en mieux déterminés et de nombreuses études sont consacrées à ce sujet. En revanche, le DCR, concept relativement nouveau, est peu étudié. Il apparaît nécessaire que des études prospectives sur de grands échantillons et en population générale soient réalisées afin de confirmer le lien entre DCR et HTA, et de déterminer les autres facteurs de risque de DCR.

## **Annexe 1.**

### **Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR**

**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 A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative :

1. Du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau

2. Du fonctionnement antérieur.

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

**D.** Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 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 (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;

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

3. à des affections induites par une substance.

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

**F.** La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

**Sans perturbation du comportement :** si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

**Avec perturbation du comportement :** si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

**À début précoce :** si le début se situe à 65 ans ou avant.

**À début tardif :** si le début se situe après 65 ans.

## Annexe 2.

### Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

#### 1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques :
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs.

#### 2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
- normalité du liquide céphalo-rachidien
- EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
- présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

#### 3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades

évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge.

**4.** Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que : hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie.

**5.** Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

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

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## **Annexe 3.**

### **Nouveau lexique accompagnant la définition de la maladie d'Alzheimer promulguée en 2007**

#### **Alzheimer's disease (AD)**

This diagnostic label is now restricted to the clinical disorder that starts with the onset of the first specific clinical symptoms of the disease, and encompasses both the predementia and dementia phases. AD thus refers to the whole spectrum of the clinical phase of the disease and is not restricted to the dementia syndrome. The diagnosis is now established in vivo and relies on a dual clinicobiological entity that requires the evidence of both specific memory changes and in-vivo markers of Alzheimer's pathology that can include: CSF amyloid  $\beta$ , total tau, and phospho-tau; retention of specific PET amyloid tracers; medial temporal lobe atrophy on MRI; and/or temporal/parietal hypometabolism on fluorodeoxyglucose PET. The clinical phenotype can be typical or atypical. Additionally, two different stages might still be meaningful: a prodromal and a dementia phase.

#### **Prodromal AD (also called "predementia stage of AD")**

This term refers to the early symptomatic, predementia phase of AD in which (1) clinical symptoms including episodic memory loss of the hippocampal type (characterised by a free recall deficit on testing not normalised with cueing) are present, but not sufficiently severe to affect instrumental activities of daily living and do not warrant a diagnosis of dementia; and in which (2) biomarker evidence from CSF or imaging is supportive of the presence of AD pathological changes. This phase is now included in the new definition of AD. The term of prodromal AD might disappear in the future if AD is considered to encompass both the predementia and dementia stages.

#### **AD dementia**

This term refers to the phase of AD during which cognitive symptoms are sufficiently severe to interfere with social functioning and instrumental activities of daily living, a threshold that is considered to define dementia in association with changes in episodic memory and in at least one other cognitive domain. It might still be meaningful to identify the dementia threshold for clinical trials or social/economic evaluations.

#### **Typical AD**

This term refers to the most common clinical phenotype of AD, which is characterised by an early significant and progressive episodic memory deficit that remains dominant in the later stages of the disease, and is followed by or associated with other cognitive impairments

(executive dysfunction, language, praxis, and complex visual processing impairments) and neuropsychiatric changes. The diagnosis is further supported by one or more in-vivo positive biomarkers of Alzheimer's pathology.

### **Atypical AD**

This term refers to the less common and well characterised clinical phenotypes of the disease that occur with Alzheimer's pathology. These clinical syndromes include primary progressive non-fluent aphasia, logopenic aphasia, frontal variant of AD, and posterior cortical atrophy. In the presence of one of these clinical presentations, the diagnosis of AD is supported by in-vivo evidence of amyloidosis in the brain (with retention of specific amyloid labelling radioligands) or in the CSF (with changes characteristic of Alzheimer's pathology in amyloid  $\alpha$ , tau, and phospho-tau concentrations).

### **Mixed AD**

This term refers to patients who fully fulfil the diagnostic criteria for typical AD and additionally present with clinical and brain imaging/biological evidence of other comorbid disorders such as cerebrovascular disease or Lewy body disease.

## Annexe 4.

### Liste des médicaments pouvant induire un syndrome confusionnel chez les patients déments

- Les benzodiazépines et les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines : zolpidem (Stilnox®) ou zopiclone (Imovane®)
- Les médicaments qui possèdent des propriétés anticholinergiques
- Les antidépresseurs tricycliques : clomipramine (Anafranil®), amitriptyline (Laroxyl®), imipramine (Tofranil®), trimipramine (Surmontil®)
- Les antiparkinsoniens anticholinergiques : bipéridène (Akinéton®), trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®), tropatépine (Lepticur®)
- Les antispasmodiques anticholinergiques à visée digestive : probanthélinium (Probanthine®), Librax® ou utilisés dans l'instabilité vésicale : oxybutynine (Ditropan®, Driptane®)...
- Les antihistaminiques H1 utilisés dans l'allergie : hydroxyzine (Atarax®), dexchlorphéniramine (Polaramine®), alimémazine (Théralène®), méquitazine (Primalan®), cyproheptadine (Périactine®) ou à visée antitussive : Fluiséda®, Toplexil®...
- Les neuroleptiques: phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®), thioridazine (Melleril®)..., butyrophénones : halopéridol (Haldol®), dropéridol (Droleptan®), benzamides : Sulpiride (Dogmatil®)
- Certains médicaments contenant un neuroleptique : antinauséux : métoclopramide (Primpéran®), métopimazide (Vogalène®)... en revanche, la dompéridone (Motilium®) a l'avantage de ne quasiment pas traverser la barrière hématoencéphalique, antivertigineux : flunarizine (Sibélium®), hypnotiques : Noctran®, Mépronizine®
- Les antiparkinsoniens : lévodopa (Modopar®, Sinemet®), bromocriptine (Parlodel®), priribédil (Trivastal®)
- Les antiépileptiques : valproate de sodium (Dépakine®), phénytoïne (Di-Hydan®), les barbituriques : phénobarbital (Gardéna®)
- Les opiacés : morphine, codéine
- Les bêtabloquants, les quinidiniques (Sérécor®, Longacor®, ...), les digitaliques, le disopyramide (Rythmodan®), les antihistaminiques H2 : cimétidine (Tagamet®), ranitidine (Azantac®)...., les inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazol (Mopral®), lansoprazole (Lanzor®)... les glucocorticoïdes, les quinolones : péfloxacine (Péflacine®), ofloxacine (Oflocet®), ciprofloxacine (Ciflox®), les antihypertenseurs : clonidine (Catapressan®).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. Ce que vous devez savoir à propos du vieillissement. In : Journée mondiale de la santé. [en ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/world-health-day/2012/toolkit/background/fr/>. (2013)
2. CAROTENUTO A., REA R., COLUCCI L., et al. Late and early onset dementia: what is the role of vascular factors? A retrospective study. *J Neurol Sci*, 2012, 322, 1-2, p. 170-175.
3. DUBOIS B., FELDMAN H. H., JACOVA C., et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007, 6, 8, p. 734-746.
4. SOTO M. E., ANDRIEU S., ARBUS C., et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging*, 2008, 12, 10, p. 703-713.
5. SAUDUBRAY T., SAUDUBRAY C., VIBOUD C., et al. [Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network]. *Rev Med Interne*, 2005, 26, 11, p. 845-850.
6. BELMIN J., CHASSAGNE P., FRIOCOURT P., et al. *Gériatrie*. ed 2. Paris: Masson, 2003, 642.
7. CNEG. Le vieillissement humain. In : *Corpus de gériatrie*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.longuevieetautonomie.fr/images/docs/1131088938792249.pdf>. (2013)
8. DE BEAUVOIR S. *La vieillesse*. ed Paris: Gallimard, 1970.
9. MINOIS G. *Histoire de la vieillesse en occident. De l'antiquité à la renaissance*. ed: Fayard, 1987, 398.
10. BOIS J. P., ed. *Histoire de la vieillesse*. P.U.F ed. Que sais-je. 1989: Paris. 124.
11. ALBOU P. Evolution de l'image des personnes âgées au cours du XXème siècle. *Hist Sci Med*, 2001, 35, 1, p. 43.
12. ROBINE J.-M., MORMICHE P., and CAMBOIS E. Evolution de l'espérance de vie sans incapacités à 65 ans. *Gérontologie et société*, 1994, 50, p. 65-100.
13. GUILLEMARD A.-M. *La vieillesse et l'état*. ed: P.U.F, 1992.
14. INSEE. La population âgée en Limousin. Disponible sur : [http://www.insee.fr/fr/insee\\_regions/limousin/themes/dossiers/dossier\\_04/dos04-2005-1.pdf](http://www.insee.fr/fr/insee_regions/limousin/themes/dossiers/dossier_04/dos04-2005-1.pdf).
15. FLICKER C., FERRIS S. H., and REISBERG B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 1991, 41, 7, p. 1006-1009.
16. BENNETT D. A., WILSON R. S., SCHNEIDER J. A., et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 2002, 59, 2, p. 198-205.

17. GANGULI M., DODGE H. H., SHEN C., et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 2004, 63, 1, p. 115-121.
18. GAUTHIER S. and TOUCHON J. Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol*, 2005, 62, 7, p. 1164-1166; discussion 1167.
19. PETERSEN R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 2004, 256, 3, p. 183-194.
20. CLEMENT J.P. *Psychiatrie de la personne âgée*. ed: Flammarion, 2009, 649.
21. JORM A. F., CHRISTENSEN H., KORTEN A. E., et al. Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychol Med*, 1997, 27, 1, p. 91-98.
22. PETERSEN R. C., SMITH G. E., WARING S. C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56, 3, p. 303-308.
23. PETERSEN R. C. and MORRIS J. C. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 2005, 62, 7, p. 1160-1163; discussion 1167.
24. BUSSE A., HENSEL A., GUHNE U., et al. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 2006, 67, 12, p. 2176-2185.
25. BUSSE A., BISCHKOPF J., RIEDEL-HELLER S. G., et al. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*, 2003, 182, p. 449-454.
26. KUMAR R., JORM A. F., PARSLow R. A., et al. Depression in mild cognitive impairment in a community sample of individuals 60-64 years old. *Int Psychogeriatr*, 2006, 18, 3, p. 471-480.
27. LOEWENSTEIN D. A., ACEVEDO A., AGRON J., et al. Vulnerability to proactive semantic interference and progression to dementia among older adults with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24, 5, p. 363-368.
28. PUSSWALD G., MOSER D., GLEISS A., et al. Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in patients attending a memory outpatient clinic-comparison of two modes of mild cognitive impairment classification. Results of the Vienna Conversion to Dementia Study. *Alzheimers Dement*, 2012.
29. LUCK T., LUPPA M., WIESE B., et al. Prediction of Incident Dementia: Impact of Impairment in Instrumental Activities of Daily Living and Mild Cognitive Impairment-Results From the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012, 20, 11, p. 943-954.
30. NASREDDINE Z. S., PHILLIPS N. A., BEDIRIAN V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53, 4, p. 695-699.
31. PETERSEN R. C., DOODY R., KURZ A., et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58, 12, p. 1985-1992.
32. HAN J. W., KIM T. H., LEE S. B., et al. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers Dement*, 2012, 8, 6, p. 553-559.

33. PERES K., HELMER C., AMIEVA H., et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56, 1, p. 37-44.
34. RITCHIE K. and TOUCHON J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 2000, 355, 9199, p. 225-228.
35. TIERNEY M. C., SZALAI J. P., SNOW W. G., et al. The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Arch Neurol*, 1996, 53, 5, p. 423-427.
36. ASSOCIATION A. P. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders*. ed 4. Washington: Masson, 2000.
37. HUANG C., WAHLUND L. O., SVENSSON L., et al. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 2002, 2, p. 9.
38. ROHER A. E., DEBBINS J. P., MALEK-AHMADI M., et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8, p. 599-611.
39. MAKEDONOV I., BLACK S. E., and MACINTOSH B. J. Cerebral small vessel disease in aging and Alzheimer's disease: a comparative study using MRI and SPECT. *Eur J Neurol*, 2013, 20, 2, p. 243-250.
40. LIU J., ZHU Y. S., KHAN M. A., et al. Global brain hypoperfusion and oxygenation in amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2013.
41. POUPLARD A., EMILE J., and VINCENT-PINEAU F. [Circulating human pituitary prolactin cell autoantibodies and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 1983, 139, 3, p. 187-191.
42. BHATTACHARJEE S., ZHAO Y., HILL J. M., et al. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem*, 2013, 126, p. 35-37.
43. BRENNER S. Aluminum may mediate Alzheimer's disease through liver toxicity, with aberrant hepatic synthesis of ceruloplasmin and ATPase7B, the resultant excess free copper causing brain oxidation, beta-amyloid aggregation and Alzheimer disease. *Med Hypotheses*, 2013, 80, 3, p. 326-327.
44. SILVA D., GUERREIRO M., MAROCO J., et al. Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2, p. 120-131.
45. BECK I. R., GAGNEUX-ZURBRIGGEN A., BERRERES M., et al. Comparison of verbal episodic memory measures: consortium to establish a registry for Alzheimer's disease--Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) versus California Verbal Learning Test (CVLT). *Arch Clin Neuropsychol*, 2012, 27, 5, p. 510-519.
46. CHEN P., RATCLIFF G., BELLE S. H., et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 2000, 55, 12, p. 1847-1853.
47. RITCHIE K., ARTERO S., and TOUCHON J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 2001, 56, 1, p. 37-42.

48. TABERT M. H., MANLY J. J., LIU X., et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63, 8, p. 916-924.
49. ARTERO S., TIERNEY M. C., TOUCHON J., et al. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, 107, 5, p. 390-393.
50. TIERNEY M. C., SZALAI J. P., SNOW W. G., et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 1996, 46, 3, p. 661-665.
51. BACKMAN L., SMALL B. J., and FRATIGLIONI L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 2001, 124, Pt 1, p. 96-102.
52. GODINHO C., CAMOZZATO A. L., ONYSZKO D., et al. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr*, 2011, p. 1-8.
53. GREEN R. C., WOODARD J. L., and GREEN J. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995, 7, 3, p. 357-360.
54. TIERNEY M. C., HERRMANN N., GESLANI D. M., et al. Contribution of informant and patient ratings to the accuracy of the mini-mental state examination in predicting probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51, 6, p. 813-818.
55. BLENNOW K. and HAMPEL H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2003, 2, 10, p. 605-613.
56. CHINTAMANENI M. and BHASKAR M. Biomarkers in Alzheimer's disease: a review. *ISRN Pharmacol*, 2012, 2012, p. 984786.
57. BATEMAN R. J., XIONG C., BENZINGER T. L., et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 367, 9, p. 795-804.
58. BUERGER K., USPENSKAYA O., HARTMANN O., et al. Prediction of Alzheimer's disease using midregional proadrenomedullin and midregional proatrial natriuretic peptide: a retrospective analysis of 134 patients with mild cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72, 4, p. 556-563.
59. VELAYUDHAN L., PROITSI P., WESTMAN E., et al. Entorhinal Cortex Thickness Predicts Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2012.
60. DOLEK N., SAYLISOY S., OZBABALIK D., et al. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res*, 2012, 40, 2, p. 717-725.
61. MACDONALD K. E., BARTLETT J. W., LEUNG K. K., et al. The Value of Hippocampal and Temporal Horn Volumes and Rates of Change in Predicting Future Conversion to AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012.

62. SMITH C. D., ANDERSEN A. H., and GOLD B. T. Structural brain alterations before mild cognitive impairment in ADNI: validation of volume loss in a predefined antero-temporal region. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31 Suppl 3, p. S49-58.
63. HABECK C., RISACHER S., LEE G. J., et al. Relationship between baseline brain metabolism measured using [(18)F]FDG PET and memory and executive function in prodromal and early Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, 2012.
64. KUNTZELMANN A., GUENTHER T., HABERKORN U., et al. Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neurosci Lett*, 2012.
65. BINNEWIJZEND M. A., KUIJER J. P., BENEDICTUS M. R., et al. Cerebral Blood Flow Measured with 3D Pseudocontinuous Arterial Spin-labeling MR Imaging in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Marker for Disease Severity. *Radiology*, 2012.
66. SMALL G. W., KEPE V., ERCOLI L. M., et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2006, 355, 25, p. 2652-2663.
67. MASDEU J. C., KREISL W. C., and BERMAN K. F. The neurobiology of Alzheimer disease defined by neuroimaging. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25, 4, p. 410-420.
68. SILBERT L. C., DODGE H. H., PERKINS L. G., et al. Trajectory of white matter hyperintensity burden preceding mild cognitive impairment. *Neurology*, 2012, 79, 8, p. 741-747.
69. DECARLI C., MILLER B. L., SWAN G. E., et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol*, 2001, 58, 4, p. 643-647.
70. BORGIO J. G., BALDACARA L., MORAES W DOS S., et al. Hippocampal volume and CDR-SB can predict conversion to dementia in MCI patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70, 11, p. 839-842.
71. SHAFFER J. L., PETRELLA J. R., SHELDON F. C., et al. Predicting Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET Biomarkers. *Radiology*, 2012.
72. SIMONSEN A. H., MATTILA J., HEJL A. M., et al. Application of the PredictAD Software Tool to Predict Progression in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34, 5-6, p. 344-350.
73. EGERHAZI A., GLAUB T., BALLA P., et al. [P300 in mild cognitive impairment and in dementia]. *Psychiatr Hung*, 2008, 23, 5, p. 349-357.
74. MCDOWELL I., KRISTJANSSON B., HILL G. B., et al. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50, 4, p. 377-383.
75. LETENNEUR L., DEQUAE L., JACQMIN H., et al. [Prevalence of dementia in Gironde (France)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1993, 41, 2, p. 139-145.
76. PRINCE M., BRYCE R., ALBANESE E., et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*, 2013, 9, 1, p. 63-75 e62.

77. FERRI C. P., PRINCE M., BRAYNE C., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366, 9503, p. 2112-2117.
78. LOBO A., LAUNER L. J., FRATIGLIONI L., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, 2000, 54, 11 Suppl 5, p. S4-9.
79. RAMAROSON H., HELMER C., BARBERGER-GATEAU P., et al. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)*, 2003, 159, 4, p. 405-411.
80. FITZPATRICK A. L., KULLER L. H., IVES D. G., et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52, 2, p. 195-204.
81. DE RONCHI D., BERARDI D., MENCHETTI M., et al. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19, 2-3, p. 97-105.
82. FRATIGLIONI L., LAUNER L. J., ANDERSEN K., et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, 2000, 54, 11 Suppl 5, p. S10-15.
83. HELMER C., PASQUIER F., and DARTIGUES J. F. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)*, 2006, 22, 3, p. 288-296.
84. ROCCA W. A., CHA R. H., WARING S. C., et al. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol*, 1998, 148, 1, p. 51-62.
85. WHALLEY L. J., DICK F. D., and MCNEILL G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 1, p. 87-96.
86. LAUNER L. J., ANDERSEN K., DEWEY M. E., et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*, 1999, 52, 1, p. 78-84.
87. GAO S., HENDRIE H. C., HALL K. S., et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55, 9, p. 809-815.
88. LETENNEUR L., GILLERON V., COMMENGES D., et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66, 2, p. 177-183.
89. SCHMIDT R., KIENBACHER E., BENKE T., et al. [Sex differences in Alzheimer's disease]. *Neuropsychiatr*, 2008, 22, 1, p. 1-15.
90. NOALE M., LIMONGI F., ZAMBON S., et al. Incidence of dementia: evidence for an effect modification by gender. *The ILSA Study. Int Psychogeriatr*, 2013, p. 1-10.
91. CALLAHAN C. M., HALL K. S., HUI S. L., et al. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol*, 1996, 53, 2, p. 134-140.

92. MORTEL K. F., MEYER J. S., HEROD B., et al. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia*, 1995, 6, 1, p. 55-62.
93. FRATIGLIONI L., GRUT M., FORSELL Y., et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology*, 1991, 41, 12, p. 1886-1892.
94. SHARP E. S. and GATZ M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2011, 25, 4, p. 289-304.
95. LETENNEUR L., LAUNER L. J., ANDERSEN K., et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*, 2000, 151, 11, p. 1064-1071.
96. MENG X. and D'ARCY C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*, 2012, 7, 6, p. e38268.
97. RICHARDS M., SHIPLEY B., FUHRER R., et al. Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *BMJ*, 2004, 328, 7439, p. 552.
98. EVANS D. A., HEBERT L. E., BECKETT L. A., et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol*, 1997, 54, 11, p. 1399-1405.
99. FRATIGLIONI L., PAILLARD-BORG S., and WINBLAD B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 2004, 3, 6, p. 343-353.
100. WILSON R. S., MENDES DE LEON C. F., BARNES L. L., et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 2002, 287, 6, p. 742-748.
101. LARSON E. B., WANG L., BOWEN J. D., et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 2006, 144, 2, p. 73-81.
102. ABBOTT R. D., WHITE L. R., ROSS G. W., et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292, 12, p. 1447-1453.
103. SAVICA R. and PETERSEN R. C. Prevention of dementia. *Psychiatr Clin North Am*, 2011, 34, 1, p. 127-145.
104. RUTHIRAKUHAN M., LUEDKE A. C., TAM A., et al. Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J Aging Res*, 2012, 2012, p. 384875.
105. CHENG S. T., CHOW P. K., SONG Y. Q., et al. Mental and Physical Activities Delay Cognitive Decline in Older Persons With Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013.
106. JUAN D., ZHOU D. H., LI J., et al. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol*, 2004, 11, 4, p. 277-282.

107. CATALDO J. K., PROCHASKA J. J., and GLANTZ S. A. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19, 2, p. 465-480.
108. CHEN R. Association of environmental tobacco smoke with dementia and Alzheimer's disease among never smokers. *Alzheimers Dement*, 2012, 8, 6, p. 590-595.
109. CHEN R., WILSON K., CHEN Y., et al. Association between environmental tobacco smoke exposure and dementia syndromes. *Occup Environ Med*, 2013, 70, 1, p. 63-69.
110. HO Y. S., YANG X., YEUNG S. C., et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-Alzheimer-like neuropathology in rats. *PLoS One*, 2012, 7, 5, p. e36752.
111. LEMESHOW S., LETENNEUR L., DARTIGUES J. F., et al. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol*, 1998, 148, 3, p. 298-306.
112. LETENNEUR L., LARRIEU S., and BARBERGER-GATEAU P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58, 2, p. 95-99.
113. PIAZZA-GARDNER A. K., GAFFUD T. J., and BARRY A. E. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health*, 2013, 17, 2, p. 133-146.
114. HO L., FERRUZZI M. G., JANLE E. M., et al. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2013, 27, 2, p. 769-781.
115. KARUPPAGOUNDER S. S., PINTO J. T., XU H., et al. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2009, 54, 2, p. 111-118.
116. HARWOOD D. G., KALECHSTEIN A., BARKER W. W., et al. The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25, 5, p. 511-518.
117. HU N., YU J. T., TAN L., et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2013, 2013, p. 524820.
118. CLARK T. A., LEE H. P., ROLSTON R. K., et al. Oxidative Stress and its Implications for Future Treatments and Management of Alzheimer Disease. *Int J Biomed Sci*, 2010, 6, 3, p. 225-227.
119. ONO K. and YAMADA M. Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 2, p. 180-188.
120. VINA J., LLORET A., GIRALDO E., et al. Antioxidant pathways in Alzheimer's disease: possibilities of intervention. *Curr Pharm Des*, 2011, 17, 35, p. 3861-3864.
121. TAKASAKI J., ONO K., YOSHIIKE Y., et al. Vitamin A has anti-oligomerization effects on amyloid-beta in vitro. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27, 2, p. 271-280.

122. JIMENEZ-JIMENEZ F. J., MOLINA J. A., DE BUSTOS F., et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 1999, 6, 4, p. 495-497.
123. DEVORE E. E., GRODSTEIN F., VAN ROOIJ F. J., et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*, 2010, 67, 7, p. 819-825.
124. ZANDI P. P., ANTHONY J. C., KHACHATURIAN A. S., et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2004, 61, 1, p. 82-88.
125. ISAAC M. G., QUINN R., and TABET N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 3, p. CD002854.
126. NILFOROOSHAN R., BROADBENT D., WEAVING G., et al. Homocysteine in Alzheimer's disease: role of dietary folate, vitamin B6 and B12. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26, 8, p. 876-877.
127. HASHIM A., WANG L., JUNEJA K., et al. Vitamin B6s inhibit oxidative stress caused by Alzheimer's disease-related Cu(II)-beta-amyloid complexes-cooperative action of phospho-moiety. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21, 21, p. 6430-6432.
128. VAN DAM F. and VAN GOOL W. A. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 48, 3, p. 425-430.
129. ANNWEILER C., LLEWELLYN D. J., and BEAUCHET O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33, 3, p. 659-674.
130. ANNWEILER C. and BEAUCHET O. Vitamin d and cognition: recommendations for future trials. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61, 6, p. 1049-1050.
131. SQUITTI R. Copper dysfunction in Alzheimer's disease: from meta-analysis of biochemical studies to new insight into genetics. *J Trace Elem Med Biol*, 2012, 26, 2-3, p. 93-96.
132. FALKINGHAM M., ABDELHAMID A., CURTIS P., et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*, 2010, 9, p. 4.
133. LOEF M., SCHRAUZER G. N., and WALACH H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26, 1, p. 81-104.
134. BREWER G. J. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors*, 2012, 38, 2, p. 107-113.
135. DANGOUR A. D., ALLEN E., ELBOURNE D., et al. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: baseline data from the OPAL study. *J Nutr Health Aging*, 2009, 13, 3, p. 198-202.
136. MORRIS M. C., EVANS D. A., TANGNEY C. C., et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 2006, 67, 8, p. 1370-1376.
137. BARRANCO QUINTANA J. L., ALLAM M. F., SERRANO DEL CASTILLO A., et al. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res*, 2007, 29, 1, p. 91-95.

138. FENG L., GWEE X., KUA E. H., et al. Cognitive function and tea consumption in community dwelling older Chinese in Singapore. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14, 6, p. 433-438.
139. OKEREKE O. I., ROSNER B. A., KIM D. H., et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol*, 2012, 72, 1, p. 124-134.
140. WILLIAMS J. W., PLASSMAN B. L., BURKE J., et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2010, 193, p. 1-727.
141. CRAFT S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4, 2, p. 147-152.
142. KIKUCHI S., SHINPO K., TAKEUCHI M., et al. Glycation--a sweet tempter for neuronal death. *Brain Res Brain Res Rev*, 2003, 41, 2-3, p. 306-323.
143. SENEFF S., WAINWRIGHT G., and MASCITELLI L. Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Intern Med*, 2011, 22, 2, p. 134-140.
144. LUCHSINGER J. A., TANG M. X., and MAYEUX R. Glycemic load and risk of Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*, 2007, 11, 3, p. 238-241.
145. SOFI F., ABBATE R., GENSINI G. F., et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92, 5, p. 1189-1196.
146. KALARIA R. N., AKINYEMI R., and IHARA M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*, 2012, 322, 1-2, p. 141-147.
147. GORELICK P. B., SCUTERI A., BLACK S. E., et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 2011, 42, 9, p. 2672-2713.
148. QIU C., WINBLAD B., and FRATIGLIONI L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4, 8, p. 487-499.
149. SHARP S. I., AARSLAND D., DAY S., et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26, 7, p. 661-669.
150. NINOMIYA T. and KIYOHARA Y. [Hypertension and dementia]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69, 11, p. 2064-2070.
151. POWER M. C., WEUVE J., GAGNE J. J., et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 2011, 22, 5, p. 646-659.
152. LITHELL H., HANSSON L., SKOOG I., et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21, 5, p. 875-886.
153. CASTILLA-GUERRA L., FERNANDEZ-MORENO MDEL C., ALVAREZ-SUERO J., et al. [Can the treatment of arterial hypertension help to prevent dementia?]. *Rev Neurol*, 2013, 56, 2, p. 91-100.

154. GELBER R. P., ROSS G. W., PETROVITCH H., et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*, 2013.
155. QIU C., VON STRAUSS E., FASTBOM J., et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*, 2003, 60, 2, p. 223-228.
156. QIU C., VON STRAUSS E., WINBLAD B., et al. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*, 2004, 35, 8, p. 1810-1815.
157. SAMBAMURTI K., GRANHOLM A. C., KINDY M. S., et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr Drug Targets*, 2004, 5, 6, p. 517-528.
158. RICCIARELLI R., CANEPA E., MARENGO B., et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: a still poorly understood correlation. *IUBMB Life*, 2012, 64, 12, p. 931-935.
159. REITZ C. Dyslipidemia and dementia: current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30 Suppl 2, p. S127-145.
160. SHOBAB L. A., HSIUNG G. Y., and FELDMAN H. H. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4, 12, p. 841-852.
161. VAN VLIET P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30 Suppl 2, p. S147-162.
162. REITZ C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15, 3, p. 307.
163. SPARKS D. L., SABBAGH M. N., CONNOR D. J., et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol*, 2005, 62, 5, p. 753-757.
164. SHEPHERD J., BLAUW G. J., MURPHY M. B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 9346, p. 1623-1630.
165. BIESSELS G. J., STAEKENBORG S., BRUNNER E., et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 1, p. 64-74.
166. KOPF D. and FROLICH L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16, 4, p. 677-685.
167. XU W., QIU C., GATZ M., et al. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*, 2009, 58, 1, p. 71-77.
168. ALLEN K. V., FRIER B. M., and STRACHAN M. W. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490, 1-3, p. 169-175.
169. AWAD N., GAGNON M., and MESSIER C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26, 8, p. 1044-1080.

170. EXALTO L. G., WHITMER R. A., KAPPELE L. J., et al. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 2012, 47, 11, p. 858-864.
171. DEN HEIJER T., VERMEER S. E., VAN DIJK E. J., et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 2003, 46, 12, p. 1604-1610.
172. MORAN C., PHAN T. G., CHEN J., et al. Brain Atrophy in Type 2 Diabetes: Regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*, 2013.
173. ROSES A. D. Commentary on "a roadmap for the prevention of dementia: the inaugural Leon Thal Symposium." An impending prevention clinical trial for Alzheimer's disease: roadmaps and realities. *Alzheimers Dement*, 2008, 4, 3, p. 164-166.
174. SATO T., HANYU H., HIRAO K., et al. Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 2011, 32, 9, p. 1626-1633.
175. CARLSSON C. M. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20, 3, p. 711-722.
176. KALANTARIAN S., STERN T. A., MANSOUR M., et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013, 158, 5 Pt 1, p. 338-346.
177. UDOMPANICH S., LIP G. Y., APOSTOLAKIS S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*, 2013.
178. BUNCH T. J., WEISS J. P., CRANDALL B. G., et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*, 2010, 7, 4, p. 433-437.
179. SPARKS D. L., HUNSAKER J. C., 3RD, SCHEFF S. W., et al. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1990, 11, 6, p. 601-607.
180. ARLT S., KONTUSH A., MULLER-THOMSEN T., et al. [Lipid peroxidation as a common pathomechanism in coronary heart disease and Alzheimer disease]. *Z Gerontol Geriatr*, 2001, 34, 6, p. 461-465.
181. PALOTAS A., REIS H. J., BOGATS G., et al. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21, 4, p. 1153-1164.
182. VAN DIJK D., KEIZER A. M., DIEPHUIS J. C., et al. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120, 4, p. 632-639.
183. MUTCH W. A., FRANSOO R. R., CAMPBELL B. I., et al. Dementia and depression with ischemic heart disease: a population-based longitudinal study comparing interventional approaches to medical management. *PLoS One*, 2011, 6, 2, p. e17457.
184. PETROVITCH H., WHITE L., MASAKI K. H., et al. Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and stroke on cognitive impairment in late life. *Am J Cardiol*, 1998, 81, 8, p. 1017-1021.

185. DESHIELDS T. L., MCDONOUGH E. M., MANNEN R. K., et al. Psychological and cognitive status before and after heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*, 1996, 18, 6 Suppl, p. 62S-69S.
186. BORNSTEIN R. A., STARLING R. C., MYEROWITZ P. D., et al. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91, 4, p. 260-265.
187. PUTZKE J. D., WILLIAMS M. A., DANIEL J. F., et al. Neuropsychological functioning among heart transplant candidates: a case control study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2000, 22, 1, p. 95-103.
188. CACCIATORE F., ABETE P., FERRARA N., et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc*, 1998, 46, 11, p. 1343-1348.
189. ALMEIDA O. P. and FLICKER L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J*, 2001, 31, 5, p. 290-295.
190. SAUVE M. J., LEWIS W. R., BLANKENBILLER M., et al. Cognitive impairments in chronic heart failure: a case controlled study. *J Card Fail*, 2009, 15, 1, p. 1-10.
191. HAJDUK A. M., KIEFE C. I., PERSON S. D., et al. Cognitive change in heart failure: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6, 4, p. 451-460.
192. QIU C., WINBLAD B., MARENGONI A., et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2006, 166, 9, p. 1003-1008.
193. JEFFERSON A. L. Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20, 3, p. 813-821.
194. HJELM C., BROSTROM A., DAHL A., et al. Factors Associated With Increased Risk for Dementia in Individuals Age 80 Years or Older With Congestive Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*, 2013.
195. JEFFERSON A. L., HIMALI J. J., AU R., et al. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 2011, 108, 9, p. 1346-1351.
196. HUIJTS M., VAN OOSTENBRUGGE R. J., DUIJS A., et al. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15, 6, p. 699-707.
197. GABRILOVE J. Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18, 3, p. 417-422.
198. LASH A. A. and COYER S. M. Anemia in older adults. *Medsurg Nurs*, 2008, 17, 5, p. 298-304; quiz 305.
199. ANDRO M., LE SQUERE P., ESTIVIN S., et al. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*, 2013, 20, 9, p. 1234-1240.

200. SHAH R. C., BUCHMAN A. S., WILSON R. S., et al. Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology*, 2011, 77, 3, p. 219-226.
201. PETERS R., BURCH L., WARNER J., et al. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*, 2008, 8, p. 18.
202. O'BRIEN J., WEUVE J., and BLACKER D. "Hormone therapy". Disponible sur : <http://www.AlzRisk.org>. (2013)
203. KOYAMA A., WEUVE J., and BLACKER D. "Head injury". Disponible sur : <http://alzrisk.org>.
204. IWATA A., CHEN X. H., MCINTOSH T. K., et al. Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma without persistent upregulation of amyloid precursor protein genes. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61, 12, p. 1056-1068.
205. JOHNSON V. E., STEWART W., and SMITH D. H. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol*, 2012, 22, 2, p. 142-149.
206. HOF P. R., BOURAS C., BUEE L., et al. Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol*, 1992, 85, 1, p. 23-30.
207. DEKOSKY S. T., IKONOMOVIC M. D., and GANDY S. Traumatic brain injury--football, warfare, and long-term effects. *N Engl J Med*, 2010, 363, 14, p. 1293-1296.
208. MCGEER E. G. and MCGEER P. L. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp Gerontol*, 1998, 33, 5, p. 371-378.
209. MACCIONI R. B., ROJO L. E., FERNANDEZ J. A., et al. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1153, p. 240-246.
210. EIKELENBOOM P., VEERHUIS R., SCHEPER W., et al. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2006, 113, 11, p. 1685-1695.
211. AKIYAMA H., BARGER S., BARNUM S., et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21, 3, p. 383-421.
212. O'BRIEN J., WEUVE J., and BLACKER D. "inflammatory biomarkers". Disponible sur : [www.http://alzrisk.org](http://www.alzrisk.org).
213. IMBIMBO B. P. An update on the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18, 8, p. 1147-1168.
214. BREITNER J. C., HANEUSE S. J., WALKER R., et al. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. *Neurology*, 2009, 72, 22, p. 1899-1905.
215. SOLIDARITE M. D. L. E. E. D. L., *Programme pour les personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et de maladie apparentées*. 2001.

216. LOWENTHAL P. M., BERRMAN P. L., and BUEHLER J. A. Aging and mental disorders : a social psychiatric study. ed San Fransisco (CA): 1967, (Jossey-Bass
217. CRAIK F. I. Memory changes in normal and pathological aging. *Can J Psychiatry*, 2008, 53, 6, p. 343-345.
218. CHU L. W. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J*, 2012, 18, 3, p. 228-237.
219. BARBERGER-GATEAU P., COMMENGES D., GAGNON M., et al. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40, 11, p. 1129-1134.
220. BURNS A. Psychiatric symptoms and behavioural disturbances in the dementias. *J Neural Transm Suppl*, 1997, 51, p. 27-35.
221. HACHINSKI V., OVEISGHARAN S., ROMNEY A. K., et al. Optimizing the Hachinski Ischemic Scale. *Arch Neurol*, 2012, 69, 2, p. 169-175.
222. WRAGG R. E. and JESTE D. V. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1989, 146, 5, p. 577-587.
223. GRAAFMANS W. C., OOMS M. E., HOFSTEE H. M., et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol*, 1996, 143, 11, p. 1129-1136.
224. BUCHNER D. M. and LARSON E. B. Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. *JAMA*, 1987, 257, 11, p. 1492-1495.
225. MORRIS J. C., RUBIN E. H., MORRIS E. J., et al. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. *J Gerontol*, 1987, 42, 4, p. 412-417.
226. NAKAMURA T., MEGURO K., and SASAKI H. Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology*, 1996, 42, 2, p. 108-113.
227. CAMICIOLI R., HOWIESON D., LEHMAN S., et al. Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997, 48, 4, p. 955-958.
228. ALEXANDER N. B., MOLLO J. M., GIORDANI B., et al. Maintenance of balance, gait patterns, and obstacle clearance in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995, 45, 5, p. 908-914.
229. CRONIN-GOLOMB A., CORKIN S., RIZZO J. F., et al. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol*, 1991, 29, 1, p. 41-52.
230. GILMORE G. C., WENK H. E., NAYLOR L. A., et al. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 1994, 49, 2, p. P52-57.
231. MENDEZ M. F., MENDEZ M. A., MARTIN R., et al. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1990, 40, 3 Pt 1, p. 439-443.
232. MOSER A., KOMPFF D., and OLSCHINKA J. Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type. *Dementia*, 1995, 6, 5, p. 264-268.

233. FRANSSEN E. H., SOUREN L. E., TOROSSIAN C. L., et al. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47, 4, p. 463-469.
234. MOLLOY D. W., CLARNETTE R. M., MCILROY W. E., et al. Clinical significance of primitive reflexes in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39, 12, p. 1160-1163.
235. O'KEEFFE S. T., KAZEEM H., PHILPOTT R. M., et al. Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study. *Age Ageing*, 1996, 25, 4, p. 313-316.
236. BECKLEY D. J., BLOEM B. R., and REMLER M. P. Impaired scaling of long latency postural reflexes in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 89, 1, p. 22-28.
237. CHU L. W., TAM S., LEE P. W., et al. Late-life body mass index and waist circumference in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17, 1, p. 223-232.
238. ROQUE M., SALVA A., and VELLAS B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *J Nutr Health Aging*, 2013, 17, 4, p. 295-299.
239. JOHANSSON C. and SKOOG I. A population-based study on the association between dementia and hip fractures in 85-year olds. *Aging (Milano)*, 1996, 8, 3, p. 189-196.
240. PASQUIER F., LEBERT F., LAVENU I., et al. [Clinical diagnosis of frontotemporal dementia]. *Rev Neurol (Paris)*, 1998, 154, 3, p. 217-223.
241. SHULMAN K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15, 6, p. 548-561.
242. BUSCHKE H., KUSLANSKY G., KATZ M., et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 1999, 52, 2, p. 231-238.
243. DUBOIS B., TOUCHON J., PORTET F., et al. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Med*, 2002, 31, 36, p. 1696-1699.
244. COWPLI-BONY P., FABRIGOULE C., LETENNEUR L., et al. [Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study]. *Rev Neurol (Paris)*, 2005, 161, 12 Pt 1, p. 1205-1212.
245. JACUS J. P., HAMON-VILCOT B., BASSET-BERGES M. F., et al. [Five-word test: insufficiently sensitive but very specific for organic memory disorders]. *Presse Med*, 2006, 35, 6 Pt 1, p. 948-954.
246. BORSON S., SCANLAN J., BRUSH M., et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15, 11, p. 1021-1027.
247. BRODATY H., POND D., KEMP N. M., et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50, 3, p. 530-534.
248. THOMAS P., HAZIF-THOMAS C., VIEBAN F., et al. [The GPCog for detecting a population with a high risk of dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2006, 4, 1, p. 69-77.

249. BELMIN J., PARIEL-MADJLESSI S., SURUN P., et al. The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minute test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects). *Presse Med*, 2007, 36, 9 Pt 1, p. 1183-1190.
250. DARTIGUES J. F., GAGNON M., BARBERGER-GATEAU P., et al. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*, 1992, 11 Suppl 1, p. 14-18.
251. GROBER E., BUSCHKE H., CRYSTAL H., et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 1988, 38, 6, p. 900-903.
252. CLARFIELD A. M. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003, 163, 18, p. 2219-2229.
253. REISBERG B., DOODY R., STOFFLER A., et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348, 14, p. 1333-1341.
254. TARIOT P. N., FARLOW M. R., GROSSBERG G. T., et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 3, p. 317-324.
255. VAN DYCK C. H., TARIOT P. N., MEYERS B., et al. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2007, 21, 2, p. 136-143.
256. BAKCHINE S. and LOFT H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13, 1, p. 97-107.
257. SELTZER B., ZOLNOUNI P., NUNEZ M., et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*, 2004, 61, 12, p. 1852-1856.
258. CUMMINGS J. L., KOUMARAS B., CHEN M., et al. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3, 3, p. 137-148.
259. SALLOWAY S., FERRIS S., KLUGER A., et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 2004, 63, 4, p. 651-657.
260. HOWARD R. J., JUSZCZAK E., BALLARD C. G., et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2007, 357, 14, p. 1382-1392.
261. HAS Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés 2003.
262. CES, *Impact socio-économique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées en Europe*. 2011, Collège des économistes de la santé, Paris.
263. AGUERO-TORRES H., VON STRAUSS E., VIITANEN M., et al. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54, 8, p. 795-801.

264. HUI J. S., WILSON R. S., BENNETT D. A., et al. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003, 61, 10, p. 1356-1361.
265. DOODY R. S., DUNN J. K., CLARK C. M., et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001, 12, 4, p. 295-300.
266. POUSSET F., ISNARD R., and KOMAJDA M. [Heart failure: public health's problem]. *Rev Med Interne*, 2005, 26, 11, p. 843-844.
267. HO K. K., PINSKY J. L., KANNEL W. B., et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22, 4 Suppl A, p. 6A-13A.
268. COWIE M. R., MOSTERD A., WOOD D. A., et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997, 18, 2, p. 208-225.
269. STEWART S., MACINTYRE K., MACLEOD M. M., et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J*, 2001, 22, 3, p. 209-217.
270. ZANNAD F., BRIANCON S., JUILLIERE Y., et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol*, 1999, 33, 3, p. 734-742.
271. SEGEV A. and MEKORI Y. A. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. *Lancet*, 1999, 353, 9161, p. 1361.
272. PACKER M., COATS A. J., FOWLER M. B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 344, 22, p. 1651-1658.
273. MIELKE M. M., ROSENBERG P. B., TSCHANZ J., et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 69, 19, p. 1850-1858.
274. VETILLARD A. L., GRANDCOLLOT L., LECHOWSKI L., et al. First year prognosis of patients hospitalized in an acute geriatric ward with a known dementia or newly diagnosed. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2013, 11, 1, p. 43-48.
275. ANESM. La qualité de vie en Ehpad approchée à partir des enquêtes statistiques françaises. Disponible sur : [http://www.ansm.sante.gouv.fr/IMG/pdf/4.revue\\_de\\_litterature\\_france\\_enquetes\\_qualitatives\\_version\\_site.pdf](http://www.ansm.sante.gouv.fr/IMG/pdf/4.revue_de_litterature_france_enquetes_qualitatives_version_site.pdf).
276. GIRERD X. and MURINO M. Etudes FLASHS : un tableau de bord de l'épidémiologie de l'HTA en France. *le cardiologue*, 2007, 306, p. 6-9.
277. WAGNER A., ARVEILLER D., RUIDAVETS J., et al. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : étude Mona Lisa. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2008, 49-50, p. 483-486.
278. BOURDEL-MARCHASSON I., DUBROCA B., MANCIET G., et al. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1997, 45, 3, p. 295.

279. VERNY C., OUDHRIRI M., NEISS M., et al. Le diabète du sujet âgé. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 2004, 4, 24, p. 33-38.
280. CASTETBON K., VERNAY M., DESCHAMPS V., et al. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)-Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006): prévalences de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. *Obésité*, 2008, 3, 1, p. 19-26.
281. GUILBERT P., GAUTIER A., BECK F., et al. Tabagisme: estimation de la prévalence déclarée, baromètre santé, France, 2004-2005. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2005, 22, p. 97-98.
282. CHARLES M., BASDEVANT A., and ESCHWEGE E., *Enquête épidémiologique nationale sur le poids et l'obésité*. 2012, ObEpi.
283. JACKSON M. L., NELSON J. C., and JACKSON L. A. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57, 5, p. 882-888.
284. GO A. S., HYLEK E. M., PHILLIPS K. A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2001, 285, 18, p. 2370-2375.
285. DE PERETTI C., GRIMAUD O., TUPPIN P., et al. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution. *Prévalence*, 2012, 10, 1.
286. BEGHÉ C., WILSON A., and ERSHLER W. B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*, 2004, 116, 7, p. 3-10.
287. NADELMANN J., FRISHMAN W. H., OOI W. L., et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: the Bronx Aging Study. *The American journal of cardiology*, 1990, 66, 5, p. 533-537.
288. FOURRIER A., LETENNEUR L., DARTIGUES J., et al. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte Paquid: importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. *La Revue de gériatrie*, 1996, 21, 7, p. 473-482.
290. LE PAPE A. and SERMET C. *La polyopathie des personnes âgées, quelle prise en charge à domicile*. ed: CREDES, 1997.
291. ERIC H. *Etudes épidémiologiques, la situation française*. l'Audition, p. 9.
292. BOCOGNANO A., DUMESNIL S., FREROT L., et al. Santé, soins et protection sociale en 1998. rapport CREDES, série Résultats, 1999, 1282.
293. RUTAN G. H., HERMANSON B., BILD D. E., et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*, 1992, 19, 6 Pt 1, p. 508-519.
294. SILVERMAN B. G., GROSS T. P., KACZMAREK R. G., et al. The epidemiology of pacemaker implantation in the United States. *Public Health Reports*, 1995, 110, 1, p. 42.

295. LYKETSOS C. G., SHEPPARD J.-M. E., and RABINS P. V. Dementia in elderly persons in a general hospital. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 5, p. 704-707.

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer selon le DSM-IV-TR .....	139
Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon NINCDS-ADRDA.....	141
Annexe 3 : Nouveau lexique accompagnant la définition de la maladie d'Alzheimer promulguée en 2007.....	143
Annexe 4 : Liste des médicaments pouvant induire un syndrome confusionnel chez les patients déments.....	145

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma 1+2+3 de J.P. Bouchon .....	26
Figure 2 : Schéma explicatif de la transition démographique .....	31
Figure 3 : Schéma de la cascade amyloïde .....	44
Figure 4 : Proposition d'un modèle pathologique de la maladie d'Alzheimer .....	47
Figure 5 : La nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer .....	56
Figure 6 : Schéma des relations entre diabète de type 2 et maladie d'Alzheimer .....	69
Figure 7 : Cas de démence d'apparition tardive avant (en haut) et après (en bas) reclassification par l'IRM selon l'étude <i>Late and early dementia : What is the role of vascular factors? A retrospective study.</i> .....	72
Figure 8 : Modèle de relation complexe entre réduction du débit cardiaque et vieillissement cérébral anormal .....	73
Figure 9 : Arbre décisionnel du test Codex .....	85
Figure 10 : La démence, première cause d'entrée en dépendance et première cause d'aggravation de la dépendance d'après AGUERO-TORRES et al.....	93
Figure 11 : Pourcentage de patients déments hospitalisés au PUG .....	104
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de leur niveau scolaire .....	106
Figure 13 : Répartition des patients en fonction du nombre d'enfants.....	107
Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une aide formelle .....	109
Figure 15 : Répartition de la population en fonction de la présence ou non d'une aide formelle excluant les patients vivant dans des structures à aides intégrées.....	110
Figure 16 : Proportion des différents facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population étudiée .....	111
Figure 17 : Proportion des différentes comorbidités au moment de l'hospitalisation .....	114
Figure 18 : Distribution de la population en fonction du traitement anti-déméntiel.....	116
Figure 19 : Distribution de la population en fonction du diagnostic de démence .....	117
Figure 20 : Répartition des patients en fonction de l'existence d'une réadmission dans l'année .....	120
Figure 21 : Répartition de la population en fonction de la mortalité à un an .....	121
Figure 22 : Répartition de la population en fonction de l'institutionnalisation en suite d'hospitalisation.....	122
Figure 23 : Courbe de survie avec réadmission à un an comparée (DCR et non DCR) .....	126
Figure 24 : Évolution de l'incidence de la mortalité à un an chez les patients déments admis au PUG .....	127

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Personnes vivant en maison de retraite ou en long séjour après 80 ans (1990) .30	
Tableau II : Schéma associant les différents sous-types de MCI avec leur étiologie présumée .....39	
Tableau III : Déficiences en neurotransmetteurs autres que cholinergiques et somatostatinerigiques .....49	
Tableau IV : Les gènes impliqués dans la MA .....51	
Tableau V : Sensibilité et spécificité des principaux biomarqueurs .....54	
Tableau VI : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du genre selon différentes études en populations .....58	
Tableau VII : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires exprimée pour 1000 personnes par an, données du groupe EURODERM.....59	
Tableau VIII : Principaux tests d'évaluation des fonctions cognitives utilisables en contexte non spécialisé .....84	
Tableau IX : Principales caractéristiques cliniques et paracliniques des quatre principaux types de démences rencontrés chez les personnes âgées.....88	
Tableau X : Caractéristiques de la population en termes d'âge et de genre ..... 105	
Tableau XI : Répartition de la population en fonction du lieu de vie ..... 107	
Tableau XII : Répartition de la population en fonction de l'entourage ..... 108	
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction des données sur l'obésité et le poids.... 112	
Tableau XIV : Pathologies présentées par le patient, mode d'expression de la maladie et proportion des différents profils présentés pour chaque pathologie ..... 113	
Tableau XV : Polymédication et traitement anti-démence..... 115	
Tableau XVI : Caractéristiques des MMSE relevés avant, pendant, et après l'hospitalisation ..... 118	
Tableau XVII : Devenir des patients hospitalisés ..... 119	
Tableau XVIII : Analyse univariée des patients en fonction de l'existence d'un DCR (perte de 4 points au MMSE en un an) ..... 123	
Tableau XIX : Coefficient du modèle logistique pour DCR à un an ..... 125	

## 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.



## **Impact de l'insuffisance cardiaque sur le déclin cognitif des patients âgés déments**

La population mondiale connaît un vieillissement important amené à se poursuivre dans les années à venir. Les pathologies démentielles dont l'apparition est en partie liée à l'âge sont donc de plus en plus fréquentes et constituent un problème de santé publique dont l'importance va s'accroître dans les années à venir. Parmi les patients déments, certains présentent un déclin cognitif plus rapide que d'autres. Le concept de déclin cognitif rapide et relativement récent et mal défini, cependant il englobe une population à risque de complications. Les facteurs responsables du déclin cognitif rapide sont mal connus. L'insuffisance cardiaque est un facteur de risque de démence très probable et on suppose que l'hypoperfusion cérébrale serait responsable de cette association. Il est donc envisageable que l'insuffisance cardiaque, par le biais de l'hypoperfusion cérébrale soit un facteur de risque de déclin cognitif rapide.

Notre étude rétrospective s'est portée sur 250 patients hospitalisés dans un service aigu de médecine gériatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges sur trois années consécutives. L'objectif était de déterminer si l'insuffisance cardiaque était associée au déclin cognitif rapide. Une meilleure connaissance des facteurs de risque de déclin cognitif rapide permettrait d'anticiper les complications qui lui sont associées (dépendance, mortalité notamment).

Dans notre étude, l'insuffisance cardiaque n'était pas associée à un déclin cognitif rapide. Néanmoins, il existait une association avec l'HTA ( $p=0,0412$ ). Le déclin cognitif rapide était également associé de manière non significative à une réadmission à un an plus rapide que les autres patients déments avec une médiane de réadmission respectivement de 48 jours et 115 jours.

Mots-clés : Déclin cognitif rapide, démence, maladie d'Alzheimer, facteurs de risque, insuffisance cardiaque.

The world population is concerned by a significant ageing which is meant to continue in the next years. Dementia disorders the appearance of which is partly related to age are increasingly frequent and are a public health problem the importance of which will increase in the coming years. Among patients concerned with dementia, some of them endure a faster cognitive decline. The concept of rapid cognitive decline is relatively new and not entirely defined. However it concerns people at risk for complications. The factors which may lead to a rapid cognitive decline are still unknown. Heart failure is most probably a risk factor for dementia and cerebral hypoperfusion could explain this association. It is therefore possible that heart failure, through cerebral hypoperfusion, is a risk factor for rapid cognitive decline.

Our retrospective study focused on 250 patients admitted to a geriatric medicine service of Limoges University Hospital, for three consecutive years. The objective was to determine whether cardiac insufficiency could be associated with rapid cognitive decline. A better understanding of risk factors for rapid cognitive decline would allow to anticipate the complications associated with it (dependency, mortality...).

In our study, cardiac insufficiency was not associated with a rapid cognitive decline. However, there was an association with hypertension ( $p = 0.0412$ ). Rapid cognitive decline was also, even though it was not significant, associated with earlier readmission (within a year) than other patients suffering dementia: average readmission occurred respectively within 48 days and 115 days.

Keywords : Rapid cognitive decline, dementia, Alzheimer's disease, risk factors, heart failure.