

Actualités de la maladie d'Alzheimer

Pr Bruno Dubois

Centre des Maladies Cognitives et Comportementales et INSERM U610
Hôpital La Salpêtrière – Paris

Le vieillissement de la population a pour effet d'augmenter de façon importante la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Elle touche aujourd'hui 850 000 français avec, chaque année, 165 000 nouveaux cas et une prévision de 1,2 millions de personnes en 2020. Près de la moitié des patients sont à un stade de sévérité modérément sévère à sévère, soit plus de 400 000 personnes. Il faut savoir que ces chiffres ne sont qu'une estimation réalisée à partir des données du groupe EURODEM et de l'étude PAQUID. Mais même s'il ne s'agit que d'une estimation, il ne fait pas de doute que ces chiffres ne peuvent que s'accroître dans les années à venir. Si la maladie touche le plus souvent la personne âgée, elle peut survenir plus tôt, avant 60 ans. On évalue à près de 20 000 le nombre de patients souffrant d'une forme à début précoce. Car la maladie d'Alzheimer est d'abord et avant tout une maladie du cerveau et ses lésions débutent tôt dans la vie. Ces formes à début précoce posent de difficiles problèmes diagnostiques car ces patients sont souvent considérés à tort comme psychiatriques, traités comme tels et pris en charge dans des institutions inadaptées à leur état.

I) ACTUALITES DIAGNOSTIQUES

La maladie d'Alzheimer est encore définie aujourd'hui cliniquement comme une démence dégénérative. Le terme de « démence », en médecine, n'a pas le même sens que dans le langage courant. Il ne s'agit en aucun cas de folie ou de déraison. Ce terme définit un état de dépendance ou de perte d'autonomie. Est dément un sujet qui ne peut plus se prendre en charge, ce que l'on évalue en interrogeant le patient et son entourage sur sa capacité à se déplacer seul, à utiliser les transports en commun, à prendre ses médicaments seul et sans aide par exemple.

La maladie d'Alzheimer débute habituellement par des troubles de mémoire qui portent sur le rappel des faits récents qui se sont passés dans les heures ou les jours qui précèdent ; puis viennent des difficultés d'orientation dans le temps et dans l'espace (désorientation temporo-spatiale), un manque du mot qui rend le discours moins compréhensible (anomie), une difficulté pour la réalisation de certains gestes pourtant bien connus (apraxie gestuelle) ou pour la reconnaissance de visages pourtant familiers (prosopagnosie). Parallèlement s'installent des troubles du comportement avec apathie, parfois agressivité ou délire. L'ensemble de ces troubles retentit plus ou moins rapidement sur l'autonomie du patient.

Les critères utilisés pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est donc définie cliniquement par l'association de troubles cognitifs et comportementaux caractérisant un syndrome démentiel et à l'examen histologique du cerveau par l'existence d'une perte neuronale, de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires. La maladie d'Alzheimer est la cause principale de syndrome démentiel et en représente au moins 70%. Les autres causes de syndrome démentiel sont représentées par la démence à corps de Lewy, la démence frontotemporale, la démence vasculaire notamment.

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic clinique de la Maladie d'Alzheimer ne peut pas être un diagnostic de certitude. Il est probabiliste et repose sur une démarche en deux temps : mise en évidence, d'abord, d'un syndrome démentiel puis mise en évidence des arguments en faveur d'une Maladie d'Alzheimer. Le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM IV – TR) (1) a proposé une série de critères permettant d'opérationnaliser le diagnostic de démence : troubles de la mémoire et perturbations d'au moins une autre fonction cognitive (langage, praxie, gnose, fonctions exécutives...) suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne. Le retentissement dans la vie quotidienne a permis de circonscrire le concept de démence défini comme la perte d'autonomie du sujet et de son indépendance dans la vie quotidienne. Une fois le diagnostic de syndrome démentiel établi, les critères de McKhann (2) permettent de retenir le diagnostic de Maladie d'Alzheimer probable sur la base d'une installation progressive du syndrome démentiel et de l'absence de maladie cérébrale ou systémique pouvant rendre compte des troubles mnésiques et cognitifs. Il souligne l'importance d'un examen neuropsychologique, d'une évaluation psychiatrique et de la recherche de facteurs de risques vasculaires. D'une façon générale, ces critères ont une sensibilité globalement satisfaisante pouvant atteindre jusqu'à 100% (mais qui atteint en moyenne 81% sur l'ensemble des études) mais une spécificité plutôt faible (avec une moyenne sur l'ensemble des études de l'ordre de 70%) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation post-mortem (3).

Les recommandations européennes

Récemment, des guidelines européens ont été proposés qui donnent des recommandations concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (4). Ces recommandations insistent sur l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives pour les raisons suivantes : 1) le diagnostic d'une démence repose principalement sur une mise en évidence du déficit cognitif (notamment dans le domaine de la mémoire épisodique, des fonctions instrumentales et exécutives) ; 2) la plupart des étiologies peuvent être identifiées sur la base des modifications cognitives et comportementales ; 3) les patients consultent à des stades de plus en plus précoces, stades auxquels l'évaluation cognitive est la plus contributive. L'investigation doit comporter une évaluation de :

- *l'efficience cognitive globale* : le Mini Mental State Examination (MMSE) (5, 6) peut aider pour la détection de troubles cognitifs et sa sensibilité augmente si l'on tient compte de son déclin au cours du temps. Le « 7 minutes screen » (7) et la Clinical Dementia Rating (CDR) (7) (score = 1) montrent une spécificité de 96 et 94 % et une sensibilité de 92% pour le diagnostic de la démence, ces deux tests peuvent être utilisés comme des instruments de dépistage. La Mattis DRS (9) est plus longue de passation car elle évalue de façon plus complète les fonctions exécutives.

- *la mémoire* : la mémoire doit être systématiquement évaluée. Le trouble du rappel de la mémoire épisodique à long terme est un pré-requis pour le diagnostic de démence. Le Rey Auditory Verbal Learning Test permet d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets non déments (10). Un contrôle effectif de l'encodage de l'information est cependant nécessaire pour exclure le rôle de troubles dépressifs ou anxieux dans les difficultés de rappel mnésique. L'indiciage sémantique peut aussi permettre de séparer les déficits de récupération de ceux liés à un trouble du stockage (11). Pour cette raison, le Memory Impairment Scale (MIS) (12) (sensibilité de 60% et spécificité de 96% pour la démence) et l'épreuve des 5 mots (13) (sensibilité de 91% et spécificité de 87% pour la maladie d'Alzheimer) sont des tests à la fois simples et rapides qui peuvent être utiles pour un dépistage en cabinet. La mémoire sémantique doit aussi être évaluée par des épreuves de fluence catégorielle, de dénomination ou de définition d'images ou de mots.

- *les fonctions exécutives* : un syndrome dysexécutif est observé dans de nombreuses pathologies démentielles ou non. Il est responsable d'une diminution de la fluence verbale et d'une réduction du discours, de persévérations mentales, de troubles du rappel, de troubles attentionnels, d'une pensée concrète et d'une difficulté d'adaptation comportementale. Les perturbations peuvent être évaluées par l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin (14), le Trail Making Test (15), le test de Stroop (16), des tests de fluence verbale (17)...

- *les fonctions instrumentales* : le langage (compréhension et expression), la lecture et l'écriture, les praxies (réalisation et reconnaissance), les fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives peuvent être plus ou moins altérées au cours de la maladie d'Alzheimer et de toutes démences touchant principalement les aires corticales rétro-rolandiques et doivent être systématiquement évaluées par des batteries correspondantes.

- *les troubles psycho-comportementaux*. Les troubles psycho-comportementaux sont habituels au cours de la maladie d'Alzheimer et contribuent de façon importante au handicap du patient et au fardeau de l'aidant (18). Ils sont un facteur majeur de la prescription de psychotropes et de placements en institution (19). Leur évolution dans le temps varie au cours de la maladie : l'apathie, la dépression et l'anxiété surviennent habituellement assez tôt dans l'évolution de la maladie alors que le délire, les hallucinations et l'agitation apparaissent habituellement dans les stades plus évolués. Ils doivent être systématiquement recherchés car ils peuvent être masqués par les patients ou les aidants. Des questionnaires permettent de préciser leur présence, leur fréquence, leur sévérité et leur retentissement sur l'aidant principal. Il s'agit en particulier du Neuropsychiatric Inventory (NPI) (20, 21) et du Behave-AD (22).

- l'apathie et l'inertie sont le trouble neuropsychiatrice le plus fréquent (72%) (23). Ils surviennent indépendamment d'une humeur dépressive (24).
- l'agitation et l'agressivité sont également fréquentes (60%) (23) et représentent une cause fréquente d'institutionnalisation.
- la dépression (48%) (23) doit être évaluée indépendamment de la perte de poids, des modifications de l'appétit, des troubles du sommeil ou du ralentissement qui peuvent être des symptômes liés directement à la démence.
- les convictions délirantes (de vol, de ruine...) des hallucinations doivent être systématiquement recherchées.

- *les activités de la vie quotidienne*. L'évaluation des activités fonctionnelles de la vie quotidienne est un élément fondamental du syndrome démentiel. Son évaluation fait donc partie de la procédure diagnostique et permet également au clinicien d'évaluer les besoins de prise en charge personnelle ou institutionnelle. Ces capacités sont évaluées par différents questionnaires, soit du patient, soit de son aidant principal et Concernent les activités élémentaires ou basiques (habillage, repas) et les activités instrumentales (courses...). Les échelles les plus fréquemment utilisées sont celles de l'Instrumental Activity of Daily Living (IADL) (25) et l'Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS), ADL Scale (26).

Les recommandations de l'ANAES

Les recommandations de l'ANAES (27) pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reprennent ces critères. L'ANAES stipule en effet que la démarche diagnostique pour un patient doit comporter :

- *un entretien avec le patient et un accompagnant* capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, l'histoire de la maladie et le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient. Ce retentissement peut être évalué à l'aide d'échelles d'activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (25) et en particulier l'échelle simplifiée comportant les quatre items les plus sensibles : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances (28). L'entretien doit aussi rechercher des troubles

psychocomportementaux d'apathie, de dépression, d'anxiété, d'hallucinations ou d'idées délirantes. Pour cela, il peut s'aider d'échelles comme la Geriatric Depression Scale (GDS) (29) ou la Neuro Psychiatric Inventory (NPI) (20) ;

- *un examen clinique* : il doit apprécier notamment l'état cardiovasculaire (HTA et autres facteurs de risque vasculaire), l'examen neurologique somatique et évaluer les fonctions cognitives. Pour cela, le Mini Mental Status Examination est recommandé dans sa version consensuelle établie par le GRECO (5). D'autres tests peuvent être effectués, comme l'épreuve des cinq mots (13), les tests de fluence verbale (17), le test de l'horloge (30), l'épreuve de similitudes...(31). S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée où seront réalisés des tests neuropsychologiques approfondis.

- *des examens biologiques* : le bilan biologique permet de rechercher une éventuelle cause curable ou de dépister une co-morbidité : dosage de la TSH, hémogramme, ionogramme sanguin incluant la calcémie, glycémie. La sérologie syphilitique, HIV et le dosage de la vitamine B12 et de folates, la ponction lombaire seront en revanche prescrits en fonction du contexte clinique.

- *un examen de neuro-imagerie* : l'imagerie cérébrale doit être systématique (scanner cérébral ou mieux, IRM encéphalique) pour le diagnostic de toute démence d'installation récente. Il permet d'éliminer une autre cause de démence : processus expansif intra-crânien, hydro-encéphalie à pression normale, lésions vasculaires ... Une imagerie par émission monophotonique (SPECT) peut être réalisée quand il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une autre démence dégénérative (démence fronto-temporale par exemple). En définitive, le groupe de l'ANAES recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM IV (32) (voir tableau 1).

D'une façon générale, il est d'autant plus difficile aux deux extrémités de l'évolution de la maladie : au début, car les symptômes sont discrets et peuvent être confondus avec des difficultés liées au vieillissement normal. C'est une des raisons pour laquelle le diagnostic est aujourd'hui porté lorsque les patients atteignent le seuil de la démence. A la fin de l'évolution également car il est difficile aux stades ultimes de la dégradation cognitive et comportementale de retrouver à l'examen des stigmates spécifiques d'une affection. C'est souligner l'importance de l'interrogatoire de l'entourage sur le mode d'installation des troubles dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Réflexions critiques sur les conditions du diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France

1) La maladie d'Alzheimer est sous diagnostiquée en France de façon inquiétante.

Seule la moitié des patients est aujourd'hui identifiée, sur la base des données épidémiologiques disponibles (33). Plusieurs facteurs expliquent cette insuffisance de diagnostic. Ils sont liés en particulier :

- *au patient lui-même* : une particularité de la maladie d'Alzheimer est qu'elle entraîne assez rapidement une anosognosie, c'est-à-dire une tendance du patient à n'être pas conscient de son état. Les mécanismes qui sous-tendent cette agnosie ne sont pas connus de façon certaine. Ils font intervenir peut-être des mécanismes de défense psychologique, mais plus probablement l'implication de lésions des régions frontales, connues pour être impliquées dans la métacognition et dans l'évaluation de ses propres performances.

- *à l'entourage* : il existe une assimilation fréquente entre démence et vieillissement, confusion en partie expliquée par la fréquence du déclin pathologique de la population âgée. Or le vieillissement cérébral n'est responsable que d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ou de difficultés d'attention partagée, sans que cela retentisse sur les

activités quotidiennes ou l'insertion socio-professionnelle des sujets. Il faut aussi tenir compte de la réserve générale de la population concernant les traitements médicamenteux puisque, dans la Facing Dementia Survey (34), seuls 24% des sujets de la population générale considéraient que ces traitements étaient efficaces. Pourquoi dans ces conditions se mobiliser ?

- *au médecin* : la maladie survenant surtout chez les gens âgés, il est parfois difficile de faire la part entre une affection dégénérative et le retentissement cognitif de troubles sensoriels ou d'affections générales (polypathologie). De plus, la formation des médecins généralistes a été assez insuffisante dans le passé en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer en regard de la fréquence actuelle du problème. Il est à espérer que la diffusion des connaissances concernant ces affections nouvelles améliorera l'implication des médecins généralistes qui regrettent le manque de valorisation ressentie par la prise en charge de ces patients. Il faut aussi tenir compte de l'absence de conviction, souvent exprimée par les médecins généralistes, l'intérêt d'une médicalisation de la maladie qui conduit à sortir le patient de son milieu, de ses repères, et risque alors de favoriser une décompensation (33).

2) Le sous diagnostic est surtout observé chez des patients âgés.

L'étude des trois Cités montre que, sur les 201 sujets ayant une démence à l'entrée dans l'étude, seuls 19% de ceux âgés de plus de 80 ans avaient été adressés à un spécialiste, alors que ce recours au spécialiste était rencontré chez 55% des sujets âgés entre 65 et 74 ans. Ces résultats montrent que 4 malades sur 5 après 80 ans n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas eu recours au système de soins, soit parce qu'ils ne se sont pas plaint au médecin de troubles cognitifs (33). Ces résultats sont corroborés par la « Facing Dementia Survey », vaste enquête européenne d'opinion qui montre que seuls 40% des patients consultent pour la première fois à un stade de démence légère (34).

3) Quand il est porté, le diagnostic l'est souvent avec retard en France.

Si le délai entre le début de la démence et le diagnostic est de 20 mois en moyenne au niveau Européen, ce délai est de 24 mois pour la France, alors qu'il n'est que de 10 mois pour l'Allemagne. Le retard du diagnostic est préjudiciable pour 3 raisons principales :

- Si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, il est possible de la soigner, tout au moins de freiner son évolution... Il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques dont l'efficacité a été démontrée par des études bien conduites en double aveugle : Il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques dont l'efficacité a été démontrée par des études bien conduites en double aveugle : il s'agit de trois médicaments anticholinestérasiques (donepezil ou Aricept®; rivastigmine ou Exelon®; galantamine ou Reminyl®) et un antagoniste des récepteurs NMDA (memantine ou Ebixa®). Les anticholinestérasiques ont montré une efficacité sur des paramètres cognitifs, fonctionnels et psycho-comportementaux. Ils exposent à des effets secondaires de type cholinergique (troubles gastro-intestinaux notamment). Ces médicaments sont d'autant plus efficaces qu'ils sont prescrits tôt. Il y a donc une perte de chance à ne pas traiter les patients le plus tôt possible. De plus, en dehors de ces traitements spécifiques, des médicaments psychotropes peuvent être également efficaces sur les troubles du comportement, les troubles de l'humeur, les délires, les hallucinations qui peuvent être observés au cours de la maladie et qui compliquent grandement la prise en charge au quotidien par l'entourage. Reconnaître la maladie en permet la médicalisation et donc l'inscription dans une filière de prise en charge qui vise à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

- Plus tôt le diagnostic est fait, plus tôt le patient est inscrit dans une filière de prise en charge. Cette médicalisation des patients permet d'évaluer les problèmes spécifiques posés par la maladie, les capacités de l'entourage à y faire face, les besoins et les aides à apporter afin d'anticiper les complications qui viennent inmanquablement émailler l'évolution de la maladie.

4) Le diagnostic n'est proposé qu'à partir du stade de la démence.

L'identification de la maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité donnée (démence) interdit de diagnostiquer la maladie à des stades plus précoces. Ainsi, les patients qui expriment les premiers symptômes de la maladie mais qui n'ont pas encore de démence sont exclus du diagnostic. Ces patients sont dans une situation intermédiaire : 1) ils ont un déclin cognitif, ce qui les distingue du vieillissement normal ; 2) ce déclin est léger et ne perturbe pas leur autonomie : ils ne sont pas considérés comme ayant atteint le stade de la démence. Cette situation est commune à des patients souffrants de diverses affections et n'est pas propre aux seuls patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade débutant. De nombreuses appellations ont été proposées pour caractériser cet état intermédiaire : Mild Cognitive Decline (ICD-10 (35) ; Mild Neuro-Cognitive Decline (DSM IV) (1) ; Cognitively Impaired Not Demented (36) ; Mild Cognitive Impairment (37), ce dernier terme s'étant imposé par la suite. Tous font référence à un trouble cognitif objectif et léger, non suffisamment sévère pour retentir sur l'autonomie et donc définir une démence. En conséquence, le stade prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui artificiellement inclus dans le spectre du Mild Cognitive Impairment (trouble cognitif léger). Intégrant la nécessité de mieux identifier les patients à risque de développer une démence de type d'Alzheimer, de nouveaux critères ont été plus récemment proposés qui définissent le MCI amnésique, le MCI à domaine multiple ou le MCI de type Alzheimer ou Alzheimer prodromal (38).

Pour une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

La séparation artificielle de la maladie d'Alzheimer en fonction du seuil de démence (maladie d'Alzheimer une fois le seuil de démence franchi ; MCI avant le stade de démence) présente un certain nombre d'inconvénients :

- Les critères diagnostiques actuels de démence ont une spécificité insuffisante : les critères du DSM IV (32) et NINCDS-ADRDA (2) ont été validés par rapport au gold standard neuropathologique : la performance diagnostique varie entre 65 et 96% ; la spécificité par rapport aux autres démences varie de 23 à 88 %
- Le phénotype de la maladie d'Alzheimer est mieux connu : depuis la publication des critères du NINCDS-ADRDA (2), le profil clinique de la maladie a été grandement précisé : les troubles de la mémoire épisodique sont inauguraux et prédominants, secondairement associés aux troubles dysexécutifs et aux troubles des fonctions instrumentales, ceci parallèlement au cheminement des lésions qui débutent dans les régions temporales internes. Une atrophie précoce des régions temporales internes (hippocampe et cortex entorhinal) peut être mise en évidence par la neuro-imagerie.
- Une meilleure identification des démences non Alzheimer : depuis la publication des critères du NINCDS-ADRDA (2), de nombreux syndromes apparentés ont été isolés et définis par des critères spécifiques : démence fronto-temporale, démence sémantique, aphasia non fluente progressive, dégénérescence cortico-basale, atrophie corticale postérieure, démence à corps de Lewy, démence vasculaire... réduisant d'autant l'hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer avec laquelle elles étaient autrefois confondues.

- Dans l'avenir, les interventions thérapeutiques devront se faire le plus tôt possible : le développement de médicaments visant à ralentir le processus pathologique va rendre nécessaire l'identification des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade précoce, prédéméntiel. Ces patients sont actuellement dilués dans le cadre hétérogène du MCI, raison probable pour laquelle les études d'efficacité de médicaments supposés ralentir l'évolution de la maladie ont été négatives sur cette population. Pourtant, il est aujourd'hui possible d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel sur la base de marqueurs spécifiques.
- Les biomarqueurs aujourd'hui disponibles peuvent aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer : il s'agit en particulier de l'atrophie des structures temporales internes (hippocampe notamment), de modifications du taux des biomarqueurs dans le LCR (concentration diminuée du peptide β amyloïde, protéine tau et phospho tau qui est augmentée), ou d'un profil d'hypoperfusion (au SPECT) ou d'hypométabolisme (au PET-scan). Certes ces «biomarqueurs» sont encore dans le domaine de la recherche ou de certains centres experts mais il est probable que dans les années qui viennent ils seront accessibles dans de nombreux centres.

Pour toutes ces raisons, nous avons récemment proposés des nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer qui visent à permettre son identification quelque soit son stade, même au début, avant le seuil de démence. Ils reposent sur la mise en évidence d'un trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique associé à une atrophie hippocampique à l'IRM ou une modification des biomarqueurs dans le LCR ou d'un pattern métabolique spécifique :

- Le trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique :
 - trouble subjectif installé depuis plus de 6 mois, rapporté par le patient ou l'informant
 - confirmé par la mise en évidence d'un déficit de la mémoire épisodique par des tests contrôlant la réalité de l'encodage et sans normalisation en situation de rappel indicé ou de reconnaissance. En effet, la fiabilité diagnostique d'un déficit en mémoire épisodique pour la maladie d'Alzheimer est plus élevée avec des tests qui contrôlent la spécificité de l'encodage (40). Des taux de sensibilité de 93% et de 99% ont même été rapportés pour la discrimination de forme précoce de la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets « contrôles » (41). Une mauvaise réactivité aux indices sémantiques permet de différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer, même au stade très précoce, par rapport à des sujets contrôle (42, 43). Ce syndrome amnésique peut-être relativement isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs ou psycho-comportementaux.
- L'atrophie des structures temporales internes à l'IRM :
 - Jusque là, la neuro-imagerie avait pour rôle principal d'éliminer la présence de lésions cérébrales (lésions vasculaires, tumeurs, hydrocéphalie..). Ces nouveaux critères proposent un autre rôle à la neuro-imagerie : celui de donner des arguments en faveur de la maladie d'Alzheimer. La présence d'une atrophie de l'hippocampe, du cortex entorhinal ou des amygdales peut être appréciée par une analyse visuelle qualitative (44) ou par analyse volumique quantitative de région d'intérêt (45), technique encore expérimentale.
 - Ces techniques permettent de séparer le groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer d'un groupe contrôle de même âge, avec des taux de sensibilité et de spécificité supérieur à 85% (46 - 48) ou de groupe de patients présentant des démences non-Alzheimer avec des taux comparables. La performance est moins bonne pour l'identification des patients au stade pré-

démontiel qu'il s'agisse des mesures qualitatives (48 - 51) ou des mesures quantitatives (52 - 27).

- La modification des biomarqueurs dans le LCR :
 - Alors que dans les guidelines du NINCDS-ADRDA (2), l'examen du LCR était proposé comme procédure d'exclusion des démences non-Alzheimer (maladie inflammatoire, vasculaire, démyélinisant...), la mesure du taux de marqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer, incluant les taux du peptide β amyloïde 1-42, de la protéine tau (t-tau) et phospho-tau (p-tau) peut être aujourd'hui très utile au diagnostic (55 - 57).
 - En effet, une méta-analyse à partir de 13 études, comprenant 600 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 450 contrôle, montrent que la sensibilité et la spécificité des taux d'A β 1-42 dans la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets contrôle et de 86 et 90% (58). Pour t-tau, la sensibilité est de 81% et la spécificité est de 90%, à partir d'une méta-analyse de 36 études portant sur 2500 cas de patients Alzheimer et 1400 sujets contrôle. Des taux comparables sont observés dans une méta-analyse de 11 études pour la p-tau avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 92%. La combinaison des taux a β (1-42) et de t-tau permet d'atteindre des sensibilités de 85 à 94% et des spécificités de 83 à 100% (58).
- Un profil métabolique spécifique à la tomographie par émission de positons (TEP) ou par la spectroscopie monophotonique (SPECT) :
 - Il s'agit d'un hypo-métabolisme en TEP dans les régions tempo-pariétales bilatérales et/ou au niveau de la région cingulaire postérieure (59) ou d'une diminution de la perfusion de ces mêmes régions en SPECT (60).
 - Une méta-analyse récente à partir de 9 études a montré que le profil métabolique en TEP permettait de discriminer les patients atteints de maladie d'Alzheimer de sujets contrôle avec une sensibilité et une spécificité de 86% (61). Lorsque le gold standard est la vérification histopathologique, les taux de sensibilité restent élevés (88 - 95%) mais ceux de spécificité chutent à 62-74% (59, 61). Le profil métabolique en TEP est efficace pour différencier les patients Alzheimer de patients atteints de démence à corps de Lewy. Lorsque le cortex visuel associatif est pris en considération, avec des taux de sensibilité et de spécificité de 86-92% et 80-81% (60, 61). Ce pouvoir discriminant est moins élevé face à la démence fronto-temporale avec un pourcentage de sensibilité et spécificité de 78 et 71% (64) et il est mauvais par rapport à la démence vasculaire (65, 66). La fiabilité diagnostique pour le stade pré-démontiel de la maladie d'Alzheimer est de l'ordre de 75 à 84% (67 - 69). De façon intéressante, les taux de sensibilité et spécificité deviennent supérieurs à 90% lorsque l'hypométabolisme est associé au score de rappel différé (70).
 - Il faut aussi tenir compte de la contribution diagnostique, encore en cours d'évaluation, de nouvelles techniques PET utilisant des ligands radioactifs (PiB ; FDDNP) pour visualiser les lésions de la maladie (71).
 - La performance de l'hypo-perfusion en SPECT est globalement inférieure à celle de la TEP. Cette assertion doit cependant être pondérée en raison d'une bien plus faible disponibilité de l'imagerie TEP en comparaison de l'imagerie SPECT. Une méta-analyse, comparant des patients atteints de maladie d'Alzheimer à d'autres patients incluant des sujets contrôle, montre une sensibilité entre 65 et 71% et une spécificité de 79% (72). Deux études rétrospectives sur des patients MCI suggèrent que l'hypo-perfusion des régions temporo-pariétales et du précunéus permettent de distinguer des

patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel avec une fiabilité supérieure à 80% (73, 74).

Ces nouveaux critères doivent être considérés comme des critères de recherche (39). Ils traduisent cependant une évolution des idées concernant la maladie d'Alzheimer. La maladie est jusqu'à aujourd'hui considérée comme une démence. Cette approche était justifiée par le fait que le diagnostic, reposant essentiellement sur des éléments cliniques, était difficile surtout dans les stades initiaux. Les progrès dans la connaissance de la maladie, le développement de nouveaux outils paracliniques dans le domaine de la neuro-imagerie ou des biomarqueurs, la sensibilisation plus forte du milieu neurogériatrique à la problématique de la maladie, la perspective de disposer bientôt de médicaments qui pourraient ralentir le processus pathologique expliquent la tendance actuelle à identifier la maladie avant le stade de démence, visant à réduire l'entité MCI aux seuls cas pour lesquels un diagnostic précis ne peut être établi. Si tel est le cas, on peut espérer que l'entité «MCI» se réduira au prorata de l'amélioration des capacités des médecins à identifier la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés aux stades initiaux, prédéméntiels. Le syndrome MCI serait alors réservé aux seuls patients pour lesquels un diagnostic ne pourrait être établi avec certitude. Cela deviendrait une entité par défaut.

II) ACTUALITES DE LA RECHERCHE

La maladie d'Alzheimer est une maladie du cerveau pour laquelle des progrès importants ont été faits au cours de ces vingt dernières années.

En effet, il s'agit de l'affection pour laquelle les progrès les plus importants ont été réalisés. Ces progrès ont été enregistrés aussi bien dans la connaissance des lésions et de leur mécanisme que de la clinique et de la thérapeutique. Il peut être utile de les passer en revue.

Ils concernent tout d'abord les lésions cérébrales qui caractérisent la maladie. On connaît maintenant les deux acteurs principaux de la cascade biologique : production excessive du peptide β -amyloïde (par l'action de la beta et de la gamma-sécrétase cérébrales) qui vient s'agréger pour former des plaques séniles dans le cortex cérébral (75); phosphorylation anormale des protéines tau impliquées dans le transport axonal à l'origine des dégénérescences neurofibrillaires (76). De cette connaissance résulte des progrès dans l'identification de biomarqueurs spécifiques dans les liquides biologiques des patients. La maladie d'Alzheimer est en effet la première affection neurodégénérative pour laquelle des anomalies biologiques peuvent être mesurées dans le liquide céphalo-rachidien : diminution de la concentration du peptide $A\beta$, augmentation de la concentration des protéines tau ou phospho-tau (56 - 58). Ces dosages biologiques, encore réservés à certains centres experts, montrent des taux de spécificité qui avoisinent 90%. L'étude des lésions de la maladie a eu une autre conséquence : celle de nous proposer une vision totalement nouvelle de l'histoire naturelle de la maladie. On sait maintenant que les lésions cérébrales débutent, en fait, tôt dans la vie (77). L'analyse neuropathologique de cerveaux de sujets décédés de toute autre cause, montre qu'à l'âge de 47 ans, la moitié des cerveaux présente déjà des dégénérescences neurofibrillaires. Bien sûr, la présence de ces lésions ne veut pas dire que tous ces sujets auraient développé la maladie. Leur siège est également intéressant à considérer. Elles semblent débiter dans les régions internes du lobe temporal, en particulier dans le cortex entorhinal et l'hippocampe, régions impliquées dans les phénomènes de mémoire et de stockage à long terme. Il n'est donc pas surprenant, dans ces conditions, que lorsque la maladie deviendra symptomatique plusieurs décennies après, les premiers symptômes seront

des troubles de mémoire particuliers, car résultant d'une atteinte hippocampique. Cette théorie hippocampique de la maladie d'Alzheimer a déterminé des progrès essentiels dans la conception clinique de la maladie : en effet, la classique hétérogénéité de la maladie tenait pour l'essentiel au fait qu'elle était mélangée à d'autres affections que l'on a appris à identifier depuis, qu'il s'agisse de l'aphasie progressive primaire, de la démence sémantique, de l'atrophie corticale postérieure ou de la démence à corps de Lewy, même si certains de ces syndromes peuvent s'accompagner de lésions histologiques de type Alzheimer. Cette hétérogénéité vient aussi de l'existence de comorbidités fréquentes chez la personne âgée, notamment celle de lésions vasculaires cérébrales. Les travaux de Braak (78) et ceux de Mesulam (79) ont démontré que le phénotype habituel de la maladie d'Alzheimer était celui d'une démence amnésique progressive. Le profil hippocampique des troubles de mémoire permet d'identifier facilement la maladie et de la différencier des autres affections dégénératives cérébrales, voire même de la plainte de mémoire banale, observée au cours du vieillissement normal. Il faut rappeler que plus de la moitié des sujets âgés de plus de 55 ans se plaignent de leur mémoire. La plainte mnésique est donc un phénomène banal qu'il faut savoir distinguer de la maladie d'Alzheimer. Cette plainte mnésique relève de troubles attentionnels qui peuvent être liés à une dépression, à la prise de certains médicaments, à un syndrome d'apnée du sommeil ou tout simplement au seul vieillissement cérébral. Chez ces sujets, la performance dans des tests de mémoire qui contrôlent l'étape attentionnelle (80), est normale. En revanche, ces mêmes tests permettent de mettre en évidence le syndrome amnésique de la maladie d'Alzheimer avec ses caractéristiques spécifiques (81).

L'ensemble de ces connaissances dans le domaine de la physiopathologie et des cibles diagnostiques s'accompagne de perspectives intéressantes dans le domaine thérapeutique. Il y a le développement de nouveaux médicaments symptomatiques mais surtout l'espoir de traitements physiopathologiques qui pourraient ralentir le processus pathologique. Cet espoir n'est pas une utopie lorsque l'on sait qu'il y a déjà aujourd'hui des essais de phase III de ligands du peptide β amyloïde, empêchant la formation de son agrégation en oligomères ; et des essais de phase II d'inhibiteurs de gamma-sécrétase ou d'immunothérapie active par injection intramusculaire de peptide amyloïde entraînant une réaction anticorps pouvant dégrader les plaques amyloïdes cérébrales. Un nouvel essai d'immunothérapie active est initié en France depuis quelques mois ; un autre doit débuter dans les mois qui viennent. Il faut aussi compter avec les inhibiteurs de kinase comme le GSK3 qui vise à empêcher l'hyperphosphorylation des protéines tau. Le développement de ces médicaments laisse espérer l'arrivée sur le marché, dans les années qui viennent, de substances pouvant ralentir le processus pathologique. Il est bien évident qu'il faudra alors reconnaître les patients de la façon la plus précoce et la plus certaine possible. C'est l'intérêt de ces nouveaux critères. Il faut aussi mentionner les progrès importants réalisés dans le domaine de la génétique avec l'identification de facteurs de susceptibilité génétique et de mutations responsables de formes autosomales dominantes de la maladie. Certes, ces formes sont rares (moins de 1%) mais elles représentent une source de connaissances considérable au sujet de la physiopathologie de la maladie. L'identification des gènes responsables a, en particulier, permis de créer des modèles murins transgéniques.

III) LE PLAN ALZHEIMER

Le Professeur Joël Ménard, ancien Directeur de la Santé, a été nommé par le Président de la République pour élaborer des propositions pour un plan national concernant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Ce rapport dégage plusieurs recommandations :

1) Le patient est au cœur de l'action, ce qui suppose de développer une réflexion éthique et de respecter ses capacités de décision.

2) Il est urgent de donner une impulsion pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer : cette impulsion devrait se faire par une approche coordonnée, similaire à ce qui a été mis en place pour la lutte contre le sida. Proposition est faite de créer une Fondation de Coopération Scientifique, qui serait chargée de l'animation scientifique de l'ensemble de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, en liaison étroite avec l'INSERM. Cette animation se ferait par l'intermédiaire d'appels d'offre et d'une évaluation réalisée par des experts étrangers.

3) Assurer une continuité du parcours de soins et garantir des soins de qualité : le constat est que la priorité doit être accordée au maintien au domicile du patient, ce qui est souhaité par la majorité des patients et leur famille et ce qui implique l'activation de tout un dispositif de proximité dont le médecin traitant devient un acteur essentiel.

4) Renforcer la coordination entre les différents intervenants associant secteur sanitaire et médico-social, dans le but d'offrir une réponse personnalisée et évolutive aux patients et à leur famille.

5) Faciliter le maintien au domicile des patients par différentes mesures, telles que l'amélioration de l'offre de soins et de services à domicile et l'aménagement des logements grâce à la réalisation d'un diagnostic précoce, de crédits d'impôts et le développement de la domotique.

6) Améliorer l'accueil et la qualité de vie des patients en établissement, en créant notamment des unités spécialisées pour les patients souffrant de maladie d'Alzheimer au sein des EHPAD (Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes).

7) Apporter un soutien accru aux aidants par différentes mesures.

8) Prendre en charge spécifiquement les patients jeunes : Au nombre d'au moins 8 000, les patients âgés de moins de 60 ans posent des problèmes spécifiques (diagnostic tardif, répercussions familiales, sociales et professionnelles considérables, absence de structures adaptées...) qui nécessitent des mesures adaptées.

9) Valoriser les métiers et les compétences des professionnels travaillant auprès des personnes âgées dépendantes et des patients souffrant de maladie d'Alzheimer.

10) Proposer une nouvelle gouvernance et organiser une communication ciblée sur la maladie d'Alzheimer.

Telles sont les grandes orientations et recommandations de ce plan ambitieux qui embrasse l'ensemble de la problématique de la maladie d'Alzheimer, tant dans sa dimension de recherche, de prise en charge médicale et médico-sociale (Des informations plus précises peuvent être trouvées sur le site suivant : http://www.premier-ministre.gouv.fr/information/actualites_20/commission_sur_plan_alzheimer_57949.html). Il faut rappeler que ce Plan Alzheimer s'inscrit dans la suite de deux plans ministériels précédents (le Plan Kouchner 2001-2004, le Plan Douste-Blasy 2004-2007) qui ont tous deux contribué à structurer la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des syndromes

apparentés en France, avec la création d'un réseau national de CMRR et de consultations mémoire. Chacun de ces domaines nécessite des financements importants. Mais il faut être bien conscient qu'il s'agit d'un placement pour l'avenir car de chacune de ces mesures résultera une amélioration des conditions de vie des patients souffrant de cette maladie.

Tableau 1 : Les critères DSM IV de démence de type Alzheimer

- 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 du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
- D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :
- (1) à 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) à 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 delirium.
- F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple, trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Figure 1 : Délai entre les premiers symptômes de démence de type Alzheimer et le diagnostic

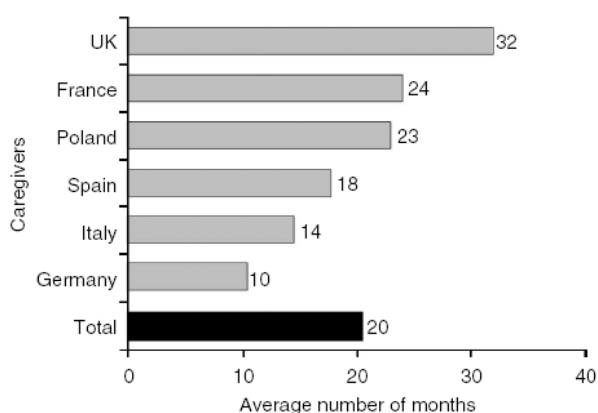


Figure 3 Time taken to diagnosis of Alzheimer's disease after symptoms were first noticed.

d'après le rapport de l'OPEPS – N° 2454 (référence 31)

Références

- (1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV-TR). 4th - Text Revised ed. Washington, D.C.: 2000.
- (2) McKhann G, Drachman DA, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease - Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
- (3) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
- (4) Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26.
- (5) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12:189-198.
- (6) Kalafat L, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State" version Greco. [Rev Neuropsychol](#) 2003;13:209-36
- (7) Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995; 7:17-24.
- (8) Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998; 55:349-355.
- (9) Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellack L, Karusu TB eds. *Geriatric Psychiatry: a Handbook for Psychiatrist and Primary Care Physicians* New York: Grune & Stratton, 1976:77-121.
- (10) Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Marra C, Carbonin P. Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995; 17: 580-589.
- (11) Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996; 46: 329-333.
- (12) Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the Memory impairment Screen. *Neurology* 1999; 52: 31-238.
- (13) Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Médicale* 2002; 31:1696-1699.

- (14) Nelson HE. Modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12:313-324.
- (15) Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8:271-276.
- (16) Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18:643-662.
- (17) Cardebat D., Doyon B., Puel M., Goulet P., & Joanette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de la production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 1990 ; 90 :207-217.
- (18) McKeith IG, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005; 4:735-742.
- (19) Finkel S, Burns A. Introduction. In: Ames D, O'Brien J (eds.). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Clinical and Research Update. *International Psychogeriatrics* 2000; 12: Suppl 13:9-12.
- (20) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
- (21) Robert PH, Medecin I, Vincent S, Staccini P, Cattelin F, Goni S. L'inventaire Neuropsychiatrique : validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez le sujet dement. *L'Année Gériatrique*, 1998 ; 5 :63-87.
- (22) Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987; 48(Supp9):9-15.
- (23) Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130-135.
- (24) Robert PH, Verbey FRJ, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, Riello R, Rodriguez G, Frisoni GB, Tsolaki M, Kyriazopoulou N, Bullock R, Burns A, Vella B. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia : clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatric* 2005, 20;7:490-6.
- (25) Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992 Nov; 40(11):1129-34.
- (26) Galasko D, Bennett D, Sano M, et al., and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. An Inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997; 11(Suppl.2):S33-S39.

- (27) ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de Maladie d'Alzheimer. ANAES 2000.
- (28) Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L. Four Instrumental activities of daily living score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Aging* 1993; 22: 457-463
- (29) Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* , 1982, 139: 1136-1139.
- (30) Manos Peter. 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings. *Psychiatric Times*.1998:15(10).
- (31) Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. 1981, New York, Psychological Corporation
- (32) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV). ed. Washington, 1994.
- (33) OPEPS. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées par Mme Cécile Gallez. Enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 6 juillet 2005 sous le numéro 2454.
- (34) Bond J, Stave C, Sganga A O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005, 146: 8-14.
- (35) World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: Based on recommendations of the Tenth Revision Conference, 1989 and adopted by the Forty-third World Health Assembly. 10th revision edition. 1992.
- (36) Eibly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the non-demented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995; 52:612-9.
- (37) Flicker et coll. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 1991, 41:1006-1009.
- (38) Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004 April; 3(4):246-8.
- (39) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):667-9.
- (40) Grober E, Buschke H. Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology* 2006; 3:13-36.

- (41) Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997 April; 48(4):989-97.
- (42) Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44:867-72.
- (43) Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der LM, Pillon B, Michon A et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 January; 13(1):38-46.
- (44) Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
- (45) Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu R, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnehun S, Lemieux L, Dubois B, Garnero L. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdale: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2007; 34:996-1019.
- (46) Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:59-72.
- (47) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998 January; 19:23-31.
- (48) Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002; 1:13-21.
- (49) Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999 June; 246:477-85.
- (50) Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:491-7.
- (51) Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004 July 13; 63(1):94-100.
- (52) Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997 May; 48:1297-304.
- (53) Jack CRJ, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999 April 22; 52:1397-403.

- (54) Van Der Flier WM, van d, V, Weverling-Rijnsburger AW, de Boer NL, dmiraal-Behloul F, Bollen EL et al. MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 November; 20(11):1060-6.
- (55) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995 October; 38(4):643-8.
- (56) Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, van d, V, Martin JJ et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993 November; 61(5):1828-34.
- (57) Hu YY, He SS, Wang XC, Duan QH, Khatoon S, Iqbal K et al. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002 March 8; 320(3):156-60.
- (58) Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003 October; 2(10):605-13.
- (59) Coleman RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005 November; 15(4):837-46, x.
- (60) Jagust W, Thisted R, Devous MD, Sr., Van HR, Mayberg H, Jobst K et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001 April 10; 56(7):950-6.
- (61) Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology* 2004 April; 231(1):73-80.
- (62) Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000 April; 162(2):247-56.
- (63) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001 September; 50(3):358-65.
- (64) Koeppe RA, Gilman S, Joshi A, Liu S, Little R, Junck L et al. 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005 June; 46(6):936-44.
- (65) Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989; 29 Suppl 3:9-15.
- (66) Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 August; 91(2):131-9.

- (67) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997 July; 42:85-94.
- (68) Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1104-13.
- (69) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004 December 28; 63(12):2332-40.
- (70) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005 November; 62(11):1728-33.
- (71) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, Helin S, Bruck A et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006 September 13.
- (72) Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 November; 12(6):554-70.
- (73) Huang C, Eidelberg D, Habeck C, Moeller J, Svensson L, Tarabula T et al. Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2006, 28:1062-69.
- (74) Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V et al. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006 January; 27(1):
- (75) Checler F. Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénilines. *Médecine/Sciences*, 2002, 717-24.
- (76) Bué L, Delacourte A. La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ? *Medecine/Sciences*, 2002, 727-36.
- (77) Duyckaerts C, Hauw JJ. Diagnosis and staging of Alzheimer Disease. *Neurobiol Aging*, 1997, 18 (4 suppl): S33-42.
- (78) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82:239-59.
- (79) Weintraub S, Mesulam MM. Four Neuropsychological profiles in dementia. In: *Handbook of neuropsychology*, vol. 8. Boller F, Grafman J (Editors). Amsterdam: Elsevier; 1993. pp. 253-282.
- (80) Grober E, Buschke H. Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology* 2006; 3:13-36.

- (81) Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999 Jan; 13(1):38-46.