



**RECOMMANDATIONS PRATIQUES
POUR LE DIAGNOSTIC
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

FÉVRIER 2000

Service des recommandations et références professionnelles

Dans la même collection

Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide novembre 1998

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte février 2000

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle **Recommandations cliniques et données économiques** - avril 2000

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en février 2000. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.B.S.N. : 2-910653-87-0

Prix net :

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général

Ces recommandations ont été élaborées dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé et :

- La Société de formation thérapeutique du généraliste
- L'Association des épidémiologistes
- La Société française de gérontologie
- La Fédération française de psychiatrie
- La Société française d'hypertension artérielle
- L'Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie
- La Fédération française de neurologie

La méthode utilisée a été celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par M^{me} le D^r Sabine LAVERSIN sous la responsabilité de M. le P^r Alain DUROCHER.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Christine DEVAUD, documentaliste, avec l'aide de M^{lle} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Hélène CORDIER, responsable du service documentation de l'ANAES.

Le secrétariat a été réalisé par M^{lle} Djamila SARRAZIN.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

COMITE D'ORGANISATION

D^f Annie CATU-PINAULT, généraliste, PARIS ;
P^f Jean-François DARTIGUES, neurologue /
épidémiologiste, SAINT-MAURICE ;
P^f Françoise FORETTE, gériatre, PARIS ;

P^f Philippe ROBERT, psychiatre, NICE ;
D^f Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS ;
M. Patrick THÉVENET, kinésithérapeute,
PARIS.

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Jean-Marie LÉGER, président, psychiatre,
LIMOGES ;
D^f Frédéric DESSI, chargé de projet, neurologue /
gériatre, PARIS ;
M. Claude BAUDU, psychologue, NICE ;
D^f Pierre BONHOMME, psychiatre, NICE ;
D^f Paul-Henri CHAPUY, gériatre,
VILLEURBANNE ;
D^f Pierre-Marie CHARAZAC, psychiatre,
LYON ;
M. Loïc COQUISART, kinésithérapeute,
DARNETAL ;
P^f Jean-François DARTIGUES, neurologue /
épidémiologiste, SAINT-MAURICE ;
D^f Pierre DESCAMPS, généraliste, LE HAVRE ;

D^f Patrick FRÉMONT, psychiatre, LAGNY-SUR-
MARNE ;
D^f Olivier GUARD, neurologue, DIJON ;
D^f Florence LEBERT, gériatre / psychiatre,
BAILLEUL ;
P^f Claude MARSAULT, neuro radiologue,
PARIS ;
D^f Pierre-Jean OUSSET, neurologue / gériatre,
TOULOUSE ;
D^f Vincent PACHABEZIAN, généraliste,
PARIS ;
D^f Patrick SEGAUD, généraliste, NIORT.
D^f Sabine LAVERSIN, ANAES, PARIS.

GROUPE DE LECTURE

D^f Françoise ANTHONIOZ-BLANC, gériatre,
LA TOUR-DU-PIN ;
D^f Brigitte AST, généraliste, ALENÇON ;
Mme Bernadette BAILET, psychologue, NICE ;
D^f Jean-Claude BARON, neurologue, CAEN ;
D^f Philippe BARRES, neurologue, NICE ;
D^f Jacques BOGE, neuropsychiatre,
MAUBEUGE ;
D^f Dominique BURONFOSSE, gériatre,
LORIENT ;
D^f Henry CHASSAGNON, généraliste,
VÉNISSIEUX ;
D^f Jean-Pierre CLÉMENT, psychiatre,
LIMOGES ;
D^f Bernard CROISILE, neurologue, LYON ;
D^f Bertrand DEMORY, généraliste,
ARMENTIÈRES ;
P^f Bruno DUBOIS, neurologue, PARIS ;
D^f Sylvie DUDEK, psychiatre, BOURGES ;

D^f Anne-Marie DUROCHER, gériatre, LILLE ;
P^f Françoise FORETTE, gériatre, PARIS ;
D^f Isabelle GALLICE, gériatre, VÉNISSIEUX ;
D^f Michèle GARABEDIAN, conseil scientifique
ANAES, PARIS ;
D^f Denis GARDEUR, radiologue, PARIS ;
D^f Bernard GAY, conseil scientifique, ANAES,
PARIS ;
D^f Jean-Yves GIORDANA, psychiatre, NICE ;
M^{me} Laurence GRYPONPREZ, psychologue,
LILLE ;
D^f Marie-Claire HIRSCHAUER, gériatre,
SEDAN ;
P^f Isabelle JALENQUES, psychiatre,
CLERMONT-FERRAND ;
P^f Bernard LAURENT, neurologue, SAINT-
ÉTIENNE ;
D^f Philippe LOIRAT, conseil scientifique,
ANAES, PARIS.

D^f Jean-Pierre MAIRESSE, généraliste, LE HAVRE ;
D^f Louis MASQUIN, psychiatre, VILLEUNE-LES-AVIGNONS ;
D^f Christian MICHEL, généraliste, STRASBOURG ;
P^f Robert MOULIAS, gériatre, IVRY ;
P^f Jean-Louis MOULIN, généraliste, SAINT-JUNIEN ;
P^f Henri PETIT, neurologue, LILLE ;
D^f Bernard POLITUR, généraliste, CAYENNE, GUYANE ;
P^f Philippe ROBERT, psychiatre, NICE ;
D^f Claude ROSENZWEIG, généraliste, GEVEZE ;
D^f Jean-François SAVET, neurologue, MACON ;

D^f Chantal SCHAPIRA, psychiatre, ALLONNES ;
D^f Isabelle SERRE, neurologue, CORBEIL-ESSONNES ;
D^f Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS ;
M. Patrick THÉVENET, kinésithérapeute, PARIS ;
P^f Jacques TOUCHON, neurologue, MONTPELLIER ;
D^f Jean-Michel VALTAT, psychiatre, TOURS ;
D^f Philippe VANES, généraliste, PARIS ;
P^f Bruno VELLAS, gériatre / médecine interne, TOULOUSE ;
M^{me} Fabienne VERDUREAU, orthophoniste, MARSEILLE ;
D^f Jean VRIGNEAUD, neurologue, GUÉRET.

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE.....	8
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	10
TEXTE DES RECOMMANDATIONS.....	12
ARGUMENTAIRE.....	17
I. DÉFINITIONS.....	17
II. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE RECONNUS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?	17
III. QUELS SONT LES PREMIERS SIGNES ET SYMPTÔMES ÉVOCATEURS D'UNE MALADIE D'ALZHEIMER ?	18
III.1. Les troubles de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique.....	18
III.2. Les troubles des fonctions exécutives et de la mémoire de travail.....	18
III.3. Quel est l'intérêt de faire un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ?.....	19
IV. QUELS SONT LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?.....	19
V. QUELS SONT LES PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?	20
VI. QUELLE EST LA DÉMARCHE GÉNÉRALE POUR ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER ?	21
VI.1. Que doit-on rechercher à l'entretien ?	21
VI.2. Que doit-on rechercher à l'examen ?	22
VI.3. Comment évaluer les fonctions cognitives d'un patient ?	22
VI.4. Comment évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne ?	24
VI.5. Quand doit-on demander un examen neuropsychologique spécialisé ?	24
VI.6. Quels sont les examens biologiques que l'on doit demander pour le diagnostic différentiel ?.....	25
VI.7. Quel est l'intérêt du génotypage de l'apolipoprotéine E ?	28
VI.8. Doit-on demander une imagerie cérébrale ?	29
VI.9. Quel est l'intérêt des examens électrophysiologiques et des examens d'imagerie fonctionnelle ?.....	30
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES	31
ANNEXE I. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER SELON LE DSM-IV(20)	32
ANNEXE II. VERSION FRANÇAISE BRÈVE DE LA <i>GERIATRIC DEPRESSION SCALE</i> (69).....	33
ANNEXE III. CONSIGNE DE PASSATION ET DE COTATION DU MMSE.....	34
ANNEXE IV. ÉCHELLE D' ACTIVITÉS INSTRUMENTALES DE LA VIE QUOTIDIENNE (70)	38
RÉFÉRENCES	40

METHODE GENERALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langues française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de la recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1	
- Essais comparatifs randomisés de forte puissance	A
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
- Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
- Études comparatives non randomisées bien menées	
- Études de cohorte	Présomption scientifique
Niveau 3	
- Études cas-témoins	C
Niveau 4	
- Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve
- Études rétrospectives	
- Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

Les banques de données MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, PsycINFO, PASCAL, COCHRANE et BDSP ont été interrogées pour la période allant de 1994 à 1999. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

La recherche a porté sur :

- ↳ les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature et méta-analyses. Cette recherche a été effectuée sur la période 1989-1999, toutes langues confondues.

Les mots clés initiaux suivants : *Alzheimer Disease* OU *Dementia* ont été associés à *Guideline(s)* OU *Practice guideline(s)* OU *Consensus development conference* OU *Medical decision making* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* OU *Meta-analysis* OU *Literature review*.

276 références ont été obtenues sur MEDLINE, 216 sur EMBASE et 97 sur HealthSTAR.

- ↳ Les données épidémiologiques françaises

Les mots clés *Alzheimer Disease* OU *Dementia* ont été associés à *Epidemiology* OU *Prevalence* OU *Incidence*.

10 références ont été obtenues sur MEDLINE, 6 sur EMBASE, 79 sur PASCAL et 52 sur la BDSP.

- ↳ Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

Le mot clé *Alzheimer Disease* a été associé à *Risk factor*.

56 références ont été obtenues sur MEDLINE et 14 sur EMBASE.

- ↳ L'hypertension comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer

Le mot clé *Alzheimer Disease*, associé à *Risk factor*, a été croisé avec *Hypertension*.

11 références ont été obtenues sur MEDLINE et 13 sur EMBASE.

- ↳ Le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer

Le mot clé *Alzheimer Disease* a été associé à *Differential diagnosis*.

45 références ont été obtenues sur MEDLINE, 31 sur EMBASE et 1 sur HealthSTAR.

- ↳ Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer selon les critères du DSM IV

Les mots clés *Alzheimer Disease* OU *Dementia* ont été associés à *DSM IV*.

10 références ont été obtenues sur MEDLINE, 9 sur EMBASE, 4 sur HealthSTAR et 5 sur PsycINFO.

- ↳ Le dépistage de la maladie d'Alzheimer

L'évaluation des fonctions cognitives :

Les mots clés *Alzheimer Disease* OU *Dementia* ont été associés à *Screening* OU *Screening test* OU *Rating scale* OU *Questionnaire* OU *Neuropsychological test* OU *Clock test* OU

Verbal fluency OU *WAIS* OU *Weschler adult intelligence scale* OU *MMSE* OU *Mini mental state examination* OU *Grober* OU *Buschke*.

258 références ont été obtenues sur MEDLINE, 101 sur EMBASE, 6 sur HealthSTAR et 8 sur PsycINFO.

Les examens complémentaires :

Les mots clés *Alzheimer Disease* OU *Dementia* ont été associés à *Diagnosis* et à *Magnetic resonance imaging* OU *Nuclear magnetic resonance imaging* OU *Tomography, emission-computed* OU *Computer assisted tomography* OU *Apolipoprotein E*.

160 références ont été obtenues sur MEDLINE, 147 sur EMBASE et 2 sur HealthSTAR.

↳ Le dépistage de la maladie d'Alzheimer par le médecin généraliste

Les mots clés initiaux *Alzheimer Disease* OU *Dementia*, associés à *Diagnosis*, ont été croisés avec *General practioner* OU *General practice* OU *Family physician* OU *Family practice*.

36 références ont été obtenues sur MEDLINE, 36 sur EMBASE et 1 sur HealthSTAR.

455 références ont été sélectionnées et analysées dont 71 références utilisées pour l'élaboration des recommandations.

Recherche manuelle

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés :

Revues générales

Annals of Internal Medicine, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *Concours Médical*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*, *Revue de Médecine Interne*, *Revue du Praticien*, *Prescrire*.

Revues spécialisées

Neurology, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *Journal of Neurology*, *Neurosurgery and Psychiatry*, *Annals of Neurology*.

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques (dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles). L'évolution naturelle de la maladie conduit à la démence qui est une détérioration des fonctions cognitives suffisamment sévère pour retentir sur la vie quotidienne du patient. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la personnalité.

Ces recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ont pour objectif de définir une démarche diagnostique pour un patient dont le motif de consultation est une plainte mnésique ou un autre symptôme évoquant un déclin des fonctions cognitives. Cette démarche comporte un entretien, un examen clinique et des examens paracliniques.

➤ L'ENTRETIEN

Il est recommandé d'effectuer 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, le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes de la vie du patient.

La recherche des antécédents médicaux porte notamment sur les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, ainsi que sur les antécédents et les facteurs de risque cérébrovasculaires. L'interrogatoire recherche la prise d'alcool ainsi que les prises de médicaments pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs.

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles.

Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés : trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient...), trouble de l'orientation temporo-spatiale, trouble des fonctions exécutives (calcul, jugement, pensée abstraite), trouble du langage (aphasie), difficulté à réaliser des gestes et des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes (apraxie), difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie).

Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié. Il peut être évalué à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*). L'échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances) peut être utilisée. La nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient.

L'entretien doit rechercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel. La version à 4 items de l'échelle de dépression gériatrique

peut être utilisée. Le comportement du patient pendant l'entretien doit être apprécié. L'entretien doit rechercher des troubles psychologiques et comportementaux (apathie, dépression, anxiété, trouble du comportement, hallucinations, idées délirantes...) pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence dégénérative (maladie des corps de Lewy, démence fronto-temporale...).

Cet entretien peut être structuré de manière à pouvoir remplir une échelle de dépression telle que la GDS (*Geriatric Depression Scale*), une échelle de troubles comportementaux telle que le NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), et une échelle de comportement frontal telle que la FBS (*Frontotemporal Behavioral Scale*). Une version traduite en français et validée existe pour chacune de ces échelles.

➤ L'EXAMEN CLINIQUE

L'examen doit apprécier l'état général (perte de poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques (signe de Babinski, syndrome pseudo-bulbaire, réflexes archaïques, signes extra-pyramidaux, troubles de la verticalité du regard, troubles sphinctériens, troubles de la posture et de la marche...) doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer à l'origine des troubles cognitifs.

L'examen doit comprendre une évaluation des fonctions cognitives. Il est recommandé d'effectuer cette évaluation de manière standardisée à l'aide du *Mini Mental Status Examination* (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluations Cognitives) (accord professionnel). Le MMSE ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer. L'âge, le niveau socio-culturel, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer. Des tests de réalisation simple (épreuve de rappel de 5 mots, tests de fluence verbale, test de l'horloge, épreuve d'arithmétique, épreuve de similitude...) sont utilisés en pratique clinique en fonction de l'expérience de chaque praticien.

Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE, les activités de la vie quotidiennes évaluées par l'échelle IADL, et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation neuropsychologique comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard.

S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans la présentation clinique ou neuropsychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi.

Le choix des tests neuropsychologiques à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée est laissé à l'appréciation de chacun. Ce bilan neuropsychologique se devra d'évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique. Les tests appréciant la mémoire verbale épisodique et comportant un indice et un rappel différé sont très utilisés, notamment le test de Grober et Buschke. D'autres batteries de tests (Wechsler mémoire, WAIS-R, Profil d'Efficiences Cognitives,...) sont utilisées en fonction de l'expérience de chaque consultation spécialisée.

➤ **LES EXAMENS PARACLINIQUES**

Les examens biologiques sont demandés afin de rechercher d'une part une cause curable aux troubles cognitifs observés et d'autre part afin de dépister une comorbidité.

Le groupe de travail recommande la prescription systématique d'un dosage de la TSH, d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin (incluant une calcémie), et d'une glycémie (accord professionnel). Si ces examens biologiques ont déjà été pratiqués récemment pour une raison quelconque, il est inutile de les prescrire à nouveau.

La sérologie syphilitique, la sérologie VIH, le dosage de vitamine B12, le dosage de folates, le bilan hépatique, la ponction lombaire seront prescrits en fonction du contexte clinique.

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer (accord professionnel).

Dans l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas la réalisation d'un génotypage de l'apolipoprotéine E comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer (grade C).

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence d'installation récente (accord professionnel). Le but de cet examen est de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause de démence (processus expansif intracrânien, hydrocéphalie à pression normale, lésions d'origine vasculaire...).

Il n'est pas recommandé d'effectuer une injection de produit de contraste en l'absence d'élément pouvant le justifier (accord professionnel).

Si une imagerie cérébrale a déjà été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'élément susceptible de la motiver.

Cet examen sera au mieux une imagerie par résonance magnétique nucléaire, à défaut une tomographie par émission de positons, en fonction de l'accessibilité à ces techniques (accord professionnel).

La réalisation systématique d'une imagerie par émission monophotonique (SPECT) dans le but de porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer n'est pas recommandée (accord professionnel). Cet examen peut être demandé en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une démence fronto-temporale (grade C).

La réalisation d'une imagerie par émission de positons (PET) n'est pas recommandée (accord professionnel). Cet examen pourrait être utile dans les cas où le diagnostic clinique n'est pas établi, mais en l'état actuel des choses dans notre pays, cet examen est réservé aux protocoles de recherche clinique.

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique (crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob...) (accord professionnel). La réalisation d'un électroencéphalogramme avec analyse spectrale (EEG quantifié) et l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs ne sont pas recommandés (accord professionnel).

Au terme de cette démarche, le groupe de travail recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-IV.

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 (p. ex. maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;**
- (2) à des affections générales pouvant entraîner une démence (p. ex. 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 (p. ex. trouble dépressif majeur, schizophrénie).

L'annonce du diagnostic ne pourra se faire qu'en temps opportun et dans le cadre d'un projet thérapeutique incluant le patient et sa famille

ARGUMENTAIRE

Pourquoi élaborer des recommandations concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ?

L'objet de ce travail n'est pas de faire un état des connaissances sur la maladie d'Alzheimer mais d'établir des recommandations pratiques à l'usage des médecins généralistes ou spécialistes.

Elles ont été élaborées afin de sensibiliser les médecins au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées.

La prévalence de cette affection est de 4,8 % chez la personne âgée de plus de 65 ans (1, 2). L'incidence de la maladie d'Alzheimer est de 11,7 pour 1 000 personnes-années chez la personne âgée de plus de 65 ans (3). Elle augmente de manière exponentielle avec l'âge (4-6).

Dans plus de 50 % des cas, la démence (au sens du DSM-IV cf. infra) à son début n'est reconnue ni par la famille (7), ni par le médecin généraliste (8, 9).

Cette méconnaissance du diagnostic par le médecin peut être en partie rapportée au défaut d'utilisation de critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer. Ces critères élaborés par l'APA (*American Psychiatric Association*) et le NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association*) ne sont utilisés par le médecin que dans moins de 25 % des cas (12 à 23 % selon les études) (10, 11).

I. DEFINITIONS

Qu'est-ce que recouvrent les termes de démence et de maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques (dégénérescences neuro fibrillaires et plaques séniles). L'évolution naturelle de la maladie conduit à la démence qui est une détérioration des fonctions cognitives suffisamment sévère pour retentir sur la vie quotidienne du patient. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la personnalité. Cette définition permet d'introduire les notions de stades pré dementiel et dementiel de la maladie d'Alzheimer (12). Le groupe de travail ne recommande pas l'utilisation du terme de démence de type Alzheimer qu'il convient de remplacer par celui de maladie d'Alzheimer.

II. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE RECONNUS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer dont la recherche peut être utile au diagnostic sont l'âge, l'existence d'un antécédent familial de maladie d'Alzheimer, et la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (13).

- L'âge est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. L'incidence annuelle de la maladie d'Alzheimer augmente de manière exponentielle avec l'âge (5, 6).

- Un antécédent familial de maladie d'Alzheimer est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Le risque de maladie d'Alzheimer est plus élevé chez les sujets ayant un parent au 1^{er} degré atteint de maladie d'Alzheimer (OR = 3,5, IC à 95 % : 2,6-4,6) (14).
- L'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (15). Le risque de maladie d'Alzheimer est plus élevé chez les sujets ε2/ε4 (OR = 2,6, IC à 95 % : 1,6-4,0), chez les sujets ε3/ε4 (OR = 3,2, IC à 95 % : 2,8-3,8), et chez les sujets ε4/ε4 (OR = 14,9, IC à 95 % : 10,8-20,6) (15).

III. QUELS SONT LES PREMIERS SIGNES ET SYMPTOMES EVOCATEURS D'UNE MALADIE D'ALZHEIMER ?

Les signes cognitifs inauguraux les plus fréquemment retrouvés de la maladie d'Alzheimer sont les troubles de la mémoire, et les troubles des fonctions exécutives.

Il ne faut cependant pas méconnaître les formes de maladie d'Alzheimer débutant par des troubles du comportement, des troubles affectifs, des troubles visuo-spatiaux, ou des troubles du langage (manque du mot, dysorthographe).

III.1. Les troubles de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique

Les troubles mnésiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer portent tout d'abord sur la mémoire dite épisodique. C'est la mémoire qui permet la fixation des nouvelles informations qui se présentent au patient dans un contexte spatio-temporel donné ou des événements qui l'ont touché personnellement. Les troubles de la mémoire épisodique se traduisent par des difficultés à se rappeler la date du jour, les noms des lieux et des personnes, les numéros de téléphone, l'heure d'un rendez-vous, ou bien l'endroit où le patient vient de poser ses lunettes ou ses clés... Ces symptômes constituent la plainte mnésique du patient. Elle peut être évaluée de manière standardisée en lui demandant de remplir un questionnaire de plainte mnésique.

La désorientation temporelle est un des premiers signes devant faire penser à la maladie d'Alzheimer. Elle se traduit par une difficulté à retenir la date d'aujourd'hui : d'abord le quantième du mois, puis le jour de la semaine, puis le mois et l'année en cours. La désorientation dans l'espace est habituellement plus tardive. Elle se traduit au début par des difficultés à fixer le nom des lieux où se trouve le patient lorsqu'ils lui sont inhabituels. À un stade plus avancé, l'interrogatoire de l'entourage peut révéler des difficultés à s'orienter dans un lieu non familier au patient (par exemple, dans une grande surface, ou lors d'un trajet en voiture inhabituel).

Les troubles de la mémoire sémantique sont plus tardivement apparents. Ils concernent des informations qualifiées de « connaissances ». Par exemple, se rappeler le nom d'un homme politique (président de la République, Premier ministre...) ou une date historique (Première et Deuxième Guerre mondiale...) fait appel à la mémoire sémantique. La faculté à énumérer tous les noms d'animaux connus en un temps donné met aussi en jeu la mémoire sémantique.

III.2. Les troubles des fonctions exécutives et de la mémoire de travail

Les fonctions exécutives font appel à la capacité du patient à organiser et réaliser une tâche cognitive plus ou moins complexe nécessitant un plan de travail. Dans la vie quotidienne, ces troubles exécutifs se traduisent au début par des difficultés à remplir correctement sa

déclaration d'impôts ou bien à planifier un trajet nécessitant plusieurs correspondances, par exemple.

La résolution de problèmes d'arithmétique simple fait également appel aux fonctions exécutives et à la mémoire de travail. Pour la réalisation de ce genre de tâche cognitive, le sujet doit garder en mémoire les données incluses dans l'énoncé du problème, ainsi que les résultats des calculs intermédiaires avant de pouvoir donner le résultat final.

III.3. Quel est l'intérêt de faire un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ?

Il est recommandé de faire le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce (accord professionnel) (12, 16).

Par stade précoce de la maladie d'Alzheimer, le groupe de travail entend formes légères (CDR 1) à modérées (CDR 2) de la maladie pour lesquelles les scores à l'échelle d'évaluation de la démence (*Clinical Dementia Rating*) sont respectivement de 1 et 2. Elles correspondent donc au début du stade démentiel, et non au stade pré démentiel de la maladie.

De la précocité de ce diagnostic dépend naturellement celle de l'instauration d'une prise en charge thérapeutique-pharmacologique (anticholinestérasique...) et non pharmacologique (stimulation cognitive, rééducation orthophonique, réassurance et soutien psychologique...) du patient et de la famille.

IV. QUELS SONT LES CRITERES DE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Il est recommandé d'utiliser des critères diagnostiques qui ont été validés (accord professionnel) (16-19). Les plus couramment utilisés sont ceux du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual - 4th edition, American Psychiatric Association, 1994*) (20) et du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association*) (21).

Les critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer selon le DSM-IV (donnés en *annexe I*) et de maladie d'Alzheimer probable selon le NINCDS-ADRDA sont très voisins l'un de l'autre.

Ils nécessitent la présence d'une démence c'est-à-dire d'un trouble de la mémoire associé à un trouble d'au moins une autre fonction cognitive (par exemple, une aphasie, une apraxie, une agnosie, ou un trouble des fonctions exécutives) (DSM-IV et NINCDS-ADRDA).

Ces troubles ont un retentissement social ou professionnel (DSM-IV) c'est-à-dire qu'ils se traduisent par une perturbation des activités de la vie quotidienne (NINCDS-ADRDA), et représentent un déclin significatif par rapport au niveau antérieur (DSM-IV et NINCDS-ADRDA).

Le début se situe après 40 ans (NINCDS-ADRDA), il est progressif (DSM-IV) et l'aggravation des troubles est continue (DSM-IV et NINCDS-ADRDA).

Ces troubles cognitifs ne sont pas dus à une autre pathologie neurologique (maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, hydrocéphalie à pression normale...) ou générale (hypothyroïdie, hypercalcémie, neurosyphilis, carence en vitamine B12 ou en folates...) ou une prise médicamenteuse (anxiolytique, hypnotique, neuroleptique, antidépresseur sédatif, médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) (DSM-IV et NINCDS-ADRDA), ni à des troubles affectifs (dépression, schizophrénie...) (DSM-IV).

Il n'y a pas de trouble de la conscience (NINCDS-ADRDA) ou les troubles cognitifs ne surviennent pas exclusivement en période de confusion mentale (DSM-IV).

Les critères du DSM-IV étant relativement récents, il n'existe pas à l'heure actuelle de données concernant la valeur diagnostique de ces critères par rapport au diagnostic neuropathologique. Les performances diagnostiques des critères du DSM-III qui sont très voisins seront donc présentées.

Dans une étude prospective (22) portant sur 118 patients pour lesquels un diagnostic neuropathologique a été obtenu, la sensibilité des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer probable selon le NINCDS-ADRDA et de maladie d'Alzheimer selon le DSM-III était respectivement de 49 % et 51 %. La spécificité de ces mêmes critères était respectivement de 100 % et 97 %.

La fiabilité interjuge de ces critères diagnostiques est satisfaisante : le coefficient de concordance kappa pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable selon le NINCDS-ADRDA et pour celui de maladie d'Alzheimer selon le DSM-III est respectivement de 0,58 et 0,67 (23).

V. QUELS SONT LES PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

La dépression peut parfois se présenter sous la forme d'une démence du fait de l'importance du ralentissement psycho moteur et de l'importance de l'aboulie et du repli sur soi. Elle peut aussi s'associer à une maladie d'Alzheimer.

La confusion mentale peut aussi se présenter sous la forme d'une démence du fait de la similarité de la présentation clinique (désorientation temporo-spatiale...). Le mode d'installation, la présence d'une cause à l'origine des troubles et l'évolution permettent généralement de faire le diagnostic.

La démence avec corps de Lewy est caractérisée par un syndrome extra-pyramidal contemporain des troubles cognitifs, des fluctuations des performances cognitives et de l'attention, et des hallucinations visuelles. L'examen neuropathologique montre des inclusions neuronales éosinophiles (les corps de Lewy) et des plaques séniles dans le cortex cérébral (24).

Les démences fronto-temporales sont caractérisées par l'importance et la précocité des troubles du comportement (désinhibition, négligence physique, hyperoralité, distractibilité, impulsivité, conduites stéréotypées) et des troubles affectifs (dépression, anxiété, idées fixes, préoccupation hypocondriaque...) et une préservation relative de l'orientation spatiale et des praxies. L'examen neuropathologique montre des lésions histologiques non spécifiques (spongiose, gliose astrocytaire et perte neuronale) prédominant dans les régions fronto-temporales. Ces lésions peuvent être isolées (démences fronto-temporales sans signes histologiques spécifiques) ou associées à des inclusions neuronales argyrophiles, les corps de Pick (maladie de Pick) (25).

La paralysie supra-nucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson est caractérisée par un syndrome extra-pyramidal à prédominance axiale, une paralysie supra-nucléaire de la verticalité du regard, une instabilité posturale et des chutes. L'examen neuropathologique montre des dégénérescences neurofibrillaires dans le mésencéphale, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral (26).

Les démences vasculaires sont caractérisées par une histoire de la maladie compatible avec un accident vasculaire cérébral, la présence de symptômes ou de signes focaux à l'examen clinique, des lésions vasculaires (infarctus cérébral, lacunes multiples, leucoaraïose étendue...) à l'imagerie cérébrale, et un lien temporel entre le début de la démence et l'accident vasculaire cérébral.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est caractérisée par une démence d'évolution rapide, la présence de myoclonies, et l'existence d'anomalies électroencéphalographiques (pointe-onde périodique à 3 c/s).

Différentes affections peuvent se manifester par des troubles cognitifs et font habituellement partie à ce titre des diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer. Elles sont d'origine métabolique (hyponatrémie, hypercalcémie, hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates...), infectieuse (neurosyphilis, encéphalite à V I H ...), toxique (démence alcoolique), médicamenteuse (psychotropes, anticholinergiques...) ou en rapport avec un processus expansif intra crânien (tumeur cérébrale, hématome sous-dural...) ou un trouble de la circulation du LCR (hydrocéphalie à pression normale).

VI. QUELLE EST LA DEMARCHE GENERALE POUR ETABLIR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER ?

Cette démarche diagnostique débute par un entretien avec le patient et l'accompagnant qui fait le plus souvent partie de l'entourage. Un examen clinique général incluant un examen neurologique doit être réalisé ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitives du patient. Il convient enfin de prescrire certains examens biologiques et un examen d'imagerie cérébrale (accord professionnel) (18, 27).

VI.1. Que doit-on rechercher à l'entretien ?

L'anamnèse s'effectue avec le patient et un accompagnant pouvant donner des informations fiables sur les antécédents médicaux, les médications antérieures, l'histoire de la maladie et le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient (accord professionnel) (28, 29).

La recherche des antécédents médicaux porte notamment sur les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Un antécédent familial de maladie d'Alzheimer est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (OR = 3,5, IC : 95 % = 2,6-4,6) (14). S'il existe plusieurs antécédents de maladie d'Alzheimer dans la famille, il est recommandé d'établir un arbre généalogique afin d'étudier son mode de transmission. Il peut en effet s'agir d'une forme familiale autosomique dominante, liée au chromosome 1 (préséniline 2) ou au chromosome 14 (préséniline 1).

La recherche des antécédents personnels porte notamment sur les antécédents cérébro-vasculaires (accident vasculaire cérébral) et les facteurs de risque cérébro-vasculaire (HTA, diabète, fibrillation auriculaire...) dans le cadre du diagnostic différentiel avec une démence vasculaire.

L'interrogatoire recherche les prises de substances toxiques – en particulier l'alcool – ainsi que les prises de médicaments, notamment ceux pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs, en particuliers les anxiolytiques, les hypnotiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs, et les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant. Le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles sont précisés. Les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle sont recherchés pour chacune des principales fonctions cognitives : mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient), orientation dans le temps et dans l'espace, fonctions exécutives (calcul, jugement, pensée abstraite), langage, exécution des gestes de la vie courante, reconnaissance des personnes ou des objets, jugement et pensée abstraite. Les troubles comportementaux (agitation, agressivité, irritabilité, etc...) sont également recherchés.

L'entretien doit aussi apprécier l'état affectif du patient, notamment l'humeur. Il doit rechercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel. L'échelle de dépression gériatrique à 4 items peut être utilisée (donnée en *annexe II*). Tout trouble affectif de nature dépressive ou anxieuse doit être pris en considération, notamment dans l'interprétation des tests neuropsychologiques. Leur diagnostic doit être donc préalablement fait. Il faut aussi faire le diagnostic des affections psychotiques qui peuvent s'accompagner d'une détérioration cognitive (schizophrénie...). L'entretien doit rechercher des troubles psychologiques et comportementaux (apathie, dépression, anxiété, trouble du comportement, hallucinations, idées délirantes...) pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence dégénérative (maladie des corps de Lewy, démence fronto-temporale...). Le comportement du patient pendant l'entretien doit aussi être apprécié.

Cet entretien peut être structuré de manière à pouvoir remplir et coter une échelle de dépression telle que la GDS (*Geriatric Depression Scale*) (28), une échelle de troubles comportementaux telle que le NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) (30), et une échelle de comportement frontal telle que la FBS (*Frontotemporal Behavioral Scale*) (31). Une version traduite en français et validée existe pour chacune de ces échelles.

VI.2. Que doit-on rechercher à l'examen ?

L'examen doit apprécier l'état général (perte de poids...) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle), l'état de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques (accord professionnel) (28).

L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer à l'origine des troubles cognitifs.

Dans cette optique, on doit rechercher l'existence d'un signe de Babinski (séquelle d'accident vasculaire cérébral...), de réflexes archaïques (démence fronto-temporale, processus expansif intra crânien frontal, maladie d'Alzheimer à un stade évolué...), de signes extra-pyramidaux (maladie des corps de Lewy, maladie de Steele-Richardson...), d'un trouble de la verticalité du regard (maladie de Steele-Richardson...), d'un trouble de la marche et de la posture, ou de troubles sphinctériens (hydrocéphalie à pression normale, démence lacunaire...).

VI.3. Comment évaluer les fonctions cognitives d'un patient ?

VI.3.1. Le Mini Mental Status Examination

Tout symptôme évoquant un déclin des facultés intellectuelles doit conduire à une évaluation des fonctions cognitives (accord professionnel) (12, 16, 17, 27, 28).

Il est recommandé d'effectuer cette évaluation de manière standardisée à l'aide d'un instrument dont les qualités métrologiques ont été validées (accord professionnel) (16-19, 27-29, 32).

En France, c'est le MMSE (*Mini Mental Status Examination*) qui est recommandé (12). Il permet d'évaluer de façon globale les fonctions cognitives d'un patient et est coté sur 30 points (33). C'est la version consensuelle du MMSE établie par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluations Cognitives) qui est utilisée. Les consignes de passation et de cotation sont données en *annexe III* (34).

Le MMSE ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer (accord professionnel).

Tout âge et tout niveau socio-culturel confondus, le seuil le plus discriminant est 24 (un score inférieur à 24 est considéré comme anormal) (35).

En prenant ce seuil, la sensibilité et la spécificité du MMSE pour le diagnostic de démence selon les critères du DSM-III sont respectivement de 63 % et 89 % (36).

Pour ce même seuil, la sensibilité et la spécificité du MMSE pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA sont respectivement de 71 % et 82 % (37).

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

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

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

L'âge et le niveau socio-culturel du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel) (17-19, 28, 32). Il est recommandé d'utiliser un instrument pour lequel existent des données normatives en fonction de l'âge et du niveau socio-culturel (18). Ces données n'existent actuellement que pour la version anglo-saxonne du MMSE (39-40) mais pas pour la version française.

L'état affectif et le niveau de vigilance du patient doivent aussi être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel) (19).

VI.3.2. Quels sont les autres tests qui peuvent être facilement proposés ?

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant les autres tests neuropsychologiques à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer.

Deux tests de réalisation simple sont couramment utilisés en pratique clinique. Il s'agit du test de l'horloge et des tests de fluence verbale.

Le test de l'horloge consiste à demander au patient de dessiner le cadran d'une horloge, et d'indiquer sur ce cadran toutes les heures, ainsi que la petite et la grande aiguille qui marquent une heure donnée (par exemple 11h15).

Les premières perturbations à cette épreuve sont des erreurs de position des chiffres de l'horloge, une confusion entre la petite et la grande aiguille, et une erreur de position de la petite aiguille. Il existe différents systèmes de cotation des erreurs. Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le mode de cotation des erreurs.

La sensibilité et la spécificité du test de l'horloge pour le diagnostic de démence selon les critères du NINCDS-ADRDA sont respectivement de 84 % et 72 % (41). Ce test est recommandé comme test de dépistage par certains experts (29).

Les tests de fluence verbale évaluent en partie la mémoire sémantique. On demande au patient de dire en un temps déterminé (1 ou 2 minutes) tous les noms appartenant à une même classe (par exemple, les animaux) qu'il connaît : c'est la fluence lexicale catégorielle. On peut aussi lui demander tous les mots communs débutant par une lettre donnée (F, par exemple) : c'est la fluence lexicale alphabétique (ou littérale).

Dans une étude portant sur 287 patients, le seuil permettant de discriminer au mieux les sujets sains des sujets déments était de 14 pour la fluence verbale catégorielle (animaux) en 1 minute. L'aire sous la courbe ROC correspondant à ce test pour le diagnostic de démence selon les critères du DSM-III était de 0,89 (IC à 95 % : 0,83-0,94) (42).

Dans une méta-analyse de 9 études, la capacité d'un test de fluence verbale à discriminer les sujets sains des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA ou du DSM-III a été appréciée par la différence entre les scores moyens des sujets sains et ceux des malades rapportée à l'écart-type moyen des 2 groupes. La valeur de ce paramètre était de 1,86 (écart-type 0,70) (43).

D'autres tests (épreuve de rappel de 5 mots, épreuve d'arithmétique, épreuve de similitude...) sont utilisés en fonction de l'expérience de chaque praticien.

VI.4. Comment évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne ?

Il est recommandé d'effectuer une évaluation standardisée à l'aide d'un instrument dont les qualités métrologiques ont été validées (accord professionnel) (16, 17, 27, 28). En France, l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*) (44) est recommandée (12). Elle comporte 8 items évaluant les principales activités de la vie quotidienne (utiliser le téléphone, utiliser des transports, prendre ses médicaments, gérer ses finances, faire les courses, préparer les repas, entretenir la maison, faire la lessive). Cette échelle est donnée en *annexe IV*. Il est possible d'utiliser l'échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances.

Dans l'étude PAQUID, la sensibilité de l'échelle IADL pour le diagnostic de démence selon les critères du NINCDS-ADRDA était de 94 % en prenant comme critère la nécessité d'une aide à au moins un des items suivants : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances. La spécificité de l'échelle IADL était de 71 % avec ce même critère (45).

La nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un des items les plus sensibles de l'échelle IADL (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances) constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient.

En prenant comme critère la nécessité d'une aide à au moins 2 des items précédents, la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) de l'échelle IADL pour le diagnostic de démence étaient respectivement de 86 % et 88 % (45).

L'aire sous la courbe ROC de l'échelle IADL pour le diagnostic de démence selon les critères du DSM-III est de 0,95 (IC à 95 % : 0,91-0,98) (46).

VI.5. Quand doit-on demander un examen neuropsychologique spécialisé ?

Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE, les fonctions instrumentales de la vie quotidiennes évaluées par l'échelle IADL, et le contexte

clinique (absence de trouble de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation neuropsychologique comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi 6 à 12 mois plus tard (28). S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans le tableau clinique ou neuropsychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi (27, 28). Ce bilan neuropsychologique se devra d'évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique. Il n'y pas d'accord professionnel concernant le choix des tests neuropsychologiques à effectuer.

Les tests appréciant la mémoire verbale épisodique comportant un indice et un rappel différé sont très utilisés, notamment le test de Grober et Buschke et le *California Verbal Learning Test*.

Dans une méta-analyse de 9 études, la capacité du test de Grober et Buschke à discriminer les sujets sains des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA et du DSM-III a été appréciée par la différence entre les scores moyens des sujets sains et ceux des malades rapportée à l'écart-type moyen des 2 groupes. La valeur de ce paramètre était de 3,28 (écart-type 0,45) (43).

Dans une méta-analyse de 11 études incluant 448 patients, la différence entre les scores moyens obtenus au *California Verbal Learning Test* pour les sujets sains et pour les sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA rapportée à l'écart-type moyen des 2 groupes était de 3,3 (IC à 95 % : 2,8-3,8), ce qui correspond à un pourcentage de recouvrement entre les 2 populations de 5 % (47).

Des batteries de tests appréciant plusieurs aspects de la mémoire (mémoire verbale, mémoire visuelle) sont aussi utilisées, notamment l'échelle de mémoire de Wechsler.

Dans la méta-analyse de Christensen et coll. qui incluait 7 études, la capacité de l'échelle de Wechsler à discriminer les sujets sains des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA appréciée par ce même paramètre était de 2,95 (écart-type 0,71) (43).

Dans la méta-analyse de Zakzanis et coll. qui incluait 11 études, la capacité de l'échelle de Wechsler à discriminer les sujets sains des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA appréciée par ce même paramètre était de 2,8 (IC à 95 % : 2,2-3,6), ce qui correspond à un pourcentage de recouvrement entre les 2 populations de 8,8 % (47).

Des batteries de tests appréciant plusieurs aspects des fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives, praxie, langage...) sont aussi utilisées.

Dans une méta-analyse incluant 6 études, la capacité de l'échelle de Mattis à discriminer les sujets sains des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA appréciée par ce même paramètre était de 2,79 (écart-type 0,53) (43).

D'autres batteries de tests (WAIS, Profil d'Efficiences Cognitives,...) sont utilisées en fonction de l'expérience de chaque centre de consultation spécialisée dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

VI.6. Quels sont les examens biologiques que l'on doit demander pour le diagnostic différentiel ?

Certains examens biologiques sont habituellement demandés afin de rechercher une cause curable aux troubles cognitifs observés. Les démences potentiellement réversibles ne représentent que moins de 1 % des cas (48, 49). Certains de ces examens sont également demandés afin de rechercher une comorbidité.

Il est recommandé de demander en première intention et de manière systématique un hémogramme, un ionogramme sanguin (incluant une calcémie), une glycémie, et un dosage

de la TSH (accord professionnel) (12, 16, 18, 27, 29, 50, 51). Ces examens biologiques sont réalisés afin de ne pas méconnaître une anémie inflammatoire (vascularite), ou une anémie macrocytaire (carence en vitamine B12 ou en folates), un trouble hydro-électrolytique (hyponatrémie, hypercalcémie), un trouble glycémique (hypoglycémie, diabète sucré) ou une hypothyroïdie.

Dans une méta-analyse incluant 1 551 patients, 1 cas de démence partiellement réversible était dû à une anémie par carence martiale et 2 autres cas étaient dus à une vascularite (48). Dans une étude évaluant l'utilité des recommandations de l'*American Academy of Neurology*, sur 119 patients ayant consulté pour des troubles cognitifs, aucun cas de démence n'était lié à une perturbation de l'hémogramme (52). Dans 2 autres études récentes portant respectivement sur 170 et 196 patients déments, aucun cas de démence n'était lié à une perturbation de l'hémogramme (49, 53).

Dans une méta-analyse de 10 études réalisées entre 1972 et 1986 incluant un total de 1 237 patients déments, 2 cas de démence ont été rapportés à une hyponatrémie (54). Dans l'étude évaluant l'utilité des recommandations de l'*American Academy of Neurology*, aucun patient sur les 119 cas ne présentait une hyponatrémie (52). Dans 2 autres études récentes portant sur 196 et 170 patients déments, aucun patient ne présentait une hyponatrémie (49, 53).

Dans une méta-analyse de 16 études réalisées entre 1975 et 1992 incluant un total de 1 551 patients, 2 cas de démence partiellement réversible ont été rapportés à une hyperparathyroïdie (48).

Dans 3 autres études récentes portant respectivement sur 196, 119, 170 patients déments, aucun cas n'a été rapporté à une hypercalcémie (49, 52, 53).

Dans une méta-analyse de 10 études réalisées entre 1972 et 1986 incluant un total de 1 237 patients déments, 1 cas de démence a été rapporté à une hypoglycémie (54).

Dans une méta-analyse de 16 études réalisées entre 1975 et 1992 incluant un total de 1 551 patients, aucun cas de démence en rapport avec une hypoglycémie n'a été rapporté (48).

Dans 3 autres études récentes portant respectivement sur 196, 119, 170 patients déments, aucun cas n'a été rapporté à une hypoglycémie (49, 52, 53).

Au vu de ces études, la probabilité de trouver une cause aux troubles cognitifs par ces examens biologiques est faible. Ces études réalisées par des centres de consultation spécialisée présentent cependant un biais de sélection. La plupart des patients qui y consultent ont déjà effectué ces examens biologiques, ceux-ci ayant été prescrits par leur médecin généraliste.

Dans l'état actuel des connaissances, le groupe de travail recommande cependant la prescription d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin (incluant une calcémie) et d'une glycémie afin de rechercher d'une part une cause curable rarissime et d'autre part une comorbidité. Si ces examens biologiques ont été pratiqués récemment, il est naturellement inutile de les prescrire à nouveau.

Dans une méta-analyse incluant 1 551 patients, 11 cas de démence totalement ou partiellement réversible étaient dus à une hypothyroïdie (48). Dans une étude évaluant l'utilité des recommandations de l'*American Academy of Neurology*, sur 119 patients ayant consulté pour des troubles cognitifs, 4 patients présentaient une hypothyroïdie (52). Dans 2

autres études récentes portant respectivement sur 196 et 170 patients déments, 2 patients présentaient une hypothyroïdie dans chacune d'entre elles (49, 53).

Le groupe de travail recommande la prescription en première intention et de manière systématique d'un dosage de la TSH afin de dépister une hypothyroïdie.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant les autres examens biologiques habituellement prescrits dans le cadre du diagnostic étiologique d'une démence (sérologie syphilitique, dosage de vitamine B12 et de folates, bilan hépatique).

- La sérologie syphilitique est recommandée en première intention et de manière systématique par certains experts (16, 18, 50, 51) mais n'est pas recommandée par d'autres (12, 27).

Dans une méta-analyse de 10 études réalisées entre 1972 et 1986 incluant un total de 1 237 patients déments, 3 cas de démence ont été rapportés à une neurosyphilis (54).

Dans l'étude évaluant l'utilité des recommandations de l'*American Academy of Neurology*, 4 patients présentaient un TPHA positif sur 119 patients ayant consulté pour des troubles cognitifs. Parmi ces 4 patients, 2 avaient une perte du sens de position des orteils pouvant évoquer le diagnostic de neurosyphilis. Le résultat de la ponction lombaire n'est malheureusement pas indiqué et le diagnostic est celui neurosyphilis possible (52).

Dans une autre étude portant sur 100 patients ayant consulté pour des troubles cognitifs, 3 patients présentaient une sérologie syphilitique positive sur les 75 patients ayant effectué ce test. Après poursuite des investigations, le diagnostic de neurosyphilis n'a été retenu chez aucun de ces patients (55).

Dans 2 autres études récentes portant respectivement sur 170 et 196 patients déments, aucun cas de syphilis n'a été rapporté (49, 53).

Le groupe de travail ne recommande pas la prescription systématique d'une sérologie syphilitique.

- Le dosage de vitamine B12 est recommandé en première intention et de manière systématique par certains experts (16, 18, 50, 51) mais n'est pas recommandé par d'autres (12,27).

Dans une méta-analyse de 16 études réalisées entre 1975 et 1992 incluant un total de 1 551 patients, 5 cas de démence partiellement réversible ont été rapportés à une carence en vitamine B12 (48).

Dans l'étude évaluant l'utilité des recommandations de l'*American Academy of Neurology*, 1 patient sur les 119 cas présentait une carence en vitamine B12 (52).

Dans 2 autres études récentes portant sur 196 et 170 patients déments, respectivement 8 et 26 patients présentaient une carence en vitamine B12. La correction de la carence en vitamine B12 n'a amélioré l'état cognitif de ces patients dans aucun des cas (49, 53).

Le groupe de travail ne recommande pas la prescription de première intention et de manière systématique d'un dosage de vitamine B12.

- Le dosage des folates n'est pas recommandé en première intention et de manière systématique par la plupart des experts (12, 16, 18, 27, 51) mais est recommandé par certains (50).

Dans la méta-analyse précédemment citée qui incluait 1 551 patients, 1 cas de démence réversible a été rapporté à une carence en folates (48).

Dans 3 autres études récentes portant respectivement sur 196, 119, 170, patients déments ou suspects de démence, aucun patient ne présentait de carence en folates (49, 52, 53).

Le groupe de travail ne recommande pas la prescription de première intention et de manière systématique d'un dosage de folates.

- Un bilan hépatique est recommandé par certains experts (16, 18, 50, 51) mais n'est pas recommandé par d'autres (12,27).

Dans la méta-analyse incluant 1 051 patients, 2 cas de démence partiellement réversible ont été rapportés à une insuffisance hépatique (56).

Dans 3 autres études récentes portant respectivement sur 170, 119, 196 patients déments ou suspects de démence, aucun cas n'était dû à une insuffisance hépatique (49, 52, 53).

Le groupe de travail ne recommande pas la prescription en première intention et de manière systématique d'un bilan hépatique.

- La sérologie VIH n'est pas recommandée de manière systématique (accord professionnel) (12, 16, 18, 27, 50, 51).
- La réalisation d'une ponction lombaire n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique (suspicion de méningite ou d'encéphalite, sérologie syphilitique positive, hydrocéphalie, démence débutant avant l'âge de 55 ans, démence ayant une présentation atypique, immunosuppression, suspicion de maladie inflammatoire ou démyélinisante du système nerveux central) (accord professionnel) (18, 50, 51, 57).

VI.7. Quel est l'intérêt du génotypage de l'apolipoprotéine E ?

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer (accord professionnel) (27, 58-62). Le dépistage d'une affection telle que la maladie d'Alzheimer pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement préventif ou curatif efficace pose en effet des problèmes éthiques.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant l'intérêt du génotypage de l'apolipoprotéine E comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer chez le sujet ayant une démence (16).

Il n'est pas recommandé par la majorité des experts (12, 27, 58, 61, 63).

Selon certains experts, le résultat du génotypage pourrait cependant être utilisé comme un élément supplémentaire pouvant contribuer à affiner la probabilité qu'un patient donné ait une maladie d'Alzheimer (59, 60, 62).

Dans une étude portant sur 1 833 patients, la prise en compte des résultats du génotypage de l'apolipoprotéine E dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA augmentait l'aire sous la courbe ROC de 4 % (IC à 95 % : 2-6 %) (aire sous la courbe ROC pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA seul = 0,84, aire sous la courbe ROC pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA associé au génotypage de l'apolipoprotéine E = 0,87) (64).

Dans l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas la réalisation d'un génotypage de l'apolipoprotéine E comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer.

Il ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique de la maladie d'Alzheimer chez un patient dément (accord professionnel) (58-62).

VI.8. Doit-on demander une imagerie cérébrale ?

Il existe un accord professionnel récent concernant la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale pour toute démence d'installation récente (12, 16, 18, 27).

Le but de cet examen est de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause de démence. Il permet de mettre en évidence un processus expansif intra crânien (tumeur cérébrale, hématome sous-dural...), une hydrocéphalie (hydrocéphalie à pression normale) ou des lésions cérébrales d'origine vasculaire (séquelle d'infarctus cérébral ou d'hématome intra-cérébral, lacunes cérébrales, leucoaraïose...).

Il n'est pas recommandé d'effectuer une injection de produit de contraste en l'absence d'élément pouvant le justifier (suspicion de tumeur cérébrale...) (accord professionnel) (12, 18).

Si une imagerie cérébrale a déjà été pratiquée récemment, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'élément susceptible de la motiver (détérioration inexpiquée des fonctions cognitives, traumatisme crânien, signes neurologiques focaux...) (18).

L'examen sera au mieux une imagerie par résonance magnétique nucléaire, à défaut une tomodensitométrie cérébrale en fonction de l'accessibilité à ces techniques.

La tomodensitométrie cérébrale ne peut en aucun cas permettre de porter à elle seule un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Une atrophie corticale diffuse existe de manière physiologique au cours du vieillissement cérébral. Ce signe radiologique n'est pas spécifique et ne permet donc pas de porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer (18).

Une atrophie du lobe temporal interne définie par une épaisseur inférieure au 5^e percentile pourrait être plus spécifique de la maladie d'Alzheimer. Dans une étude prospective portant sur 223 patients, la sensibilité et la spécificité de ce signe étaient respectivement de 85 % et 78 % (22). La mesure de l'épaisseur du lobe temporal interne n'est pas encore couramment réalisée.

Il n'existe pas d'accord professionnel concernant la réalisation d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire pour le diagnostic positif de maladie d'Alzheimer (16, 18).

Les mesures volumétriques de l'hippocampe ou du lobe temporal permettraient de discriminer les sujets sains des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Dans une méta-analyse de 9 études incluant 374 patients au total, la différence entre les volumes moyens de l'hippocampe des sujets sains et ceux des sujets déments selon les critères du NINCDS-ADRDA rapportée à l'écart-type moyen des 2 groupes était de 2,88 (écart-type 3,83), ce qui correspond à un pourcentage de recouvrement entre les 2 populations de 7,7 % (47). Dans une récente étude portant sur 60 patients, la sensibilité et la spécificité des mesures volumétriques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA étaient respectivement de 80 % et 91 % pour l'hippocampe, et de 80 % et 94 % pour le cortex entorhinal. L'aire sous la courbe ROC correspondant à ces mesures volumétriques était de 0,91 pour l'hippocampe comme pour le cortex entorhinal (65). La mesure des volumes de l'hippocampe ou du lobe temporal n'est pas actuellement réalisée en pratique courante en dehors des protocoles de recherche clinique.

Le groupe de travail ne recommande donc pas dans l'état actuel des choses la réalisation d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire dans le but de porter un diagnostic radiologique positif de maladie d'Alzheimer par des mesures volumétriques. C'est aussi la conclusion de la conférence canadienne de consensus sur la démence (27).

VI.9. Quel est l'intérêt des examens électrophysiologiques et des examens d'imagerie fonctionnelle ?

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique : crise comitiale (50, 51), suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique (51), suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob (accord professionnel) (18, 51). Il peut aussi être demandé dans le cadre d'une démence fronto-temporale.

La réalisation d'un électroencéphalogramme avec analyse spectrale (EEG quantifié) n'est pas recommandée (accord professionnel) (27).

L'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs n'est pas recommandé (accord professionnel) (27, 50).

Le groupe de travail ne recommande donc pas la réalisation d'un EEG (en dehors des circonstances précédemment citées), d'un EEG quantifié, ou d'un enregistrement des potentiels évoqués cognitifs.

La réalisation systématique d'une imagerie par émission monophotonique (SPECT) dans le but de porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer n'est pas recommandée (accord professionnel) (27, 50, 51).

Dans une étude prospective portant sur 223 patients, la sensibilité et la spécificité de l'imagerie par émission de photons (SPECT) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer étaient respectivement de 89 % et 80 % (22).

S'il n'y a pas de doute sur le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer, la réalisation d'une imagerie par émission monophotonique n'est pas recommandée (accord professionnel). En cas de démence atypique, ou s'il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une démence fronto-temporale, une imagerie par émission de photons peut être demandée. Cet examen permet en effet de mettre en évidence une hypoperfusion prédominant dans les régions frontales en faveur du diagnostic de démence fronto-temporale (25, 66).

Le groupe de travail ne recommande donc pas la réalisation d'un SPECT en dehors des cas atypiques de démence.

La réalisation d'une imagerie par émission de positrons (PET) n'est pas recommandée par la plupart des experts (27, 50, 51). L'*American Academy of Neurology* considère cependant que cet examen pourrait être utile au diagnostic (67).

Dans une étude portant sur 65 sujets ayant une maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA, la sensibilité de cet examen était de 97 % (IC à 95 % : 93-100) sur l'ensemble de la population, et de 87 % (IC à 95 % = 71-100) pour les patients (n = 9) ayant une maladie d'Alzheimer légère (MMS = 26,2 ± 2,8) (68).

La réalisation d'une imagerie par émission de positrons pourrait être utile dans les cas où le diagnostic clinique n'est pas établi, mais en l'état actuel des choses dans notre pays, cet examen est réservé aux protocoles de recherche clinique.

Le groupe de travail ne recommande donc pas la réalisation de cet examen.

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail propose les actions futures suivantes :

- 1) étudier les relations entre dépression et maladie d'Alzheimer (une dépression tardive peut-elle être le signe avant-coureur d'une maladie d'Alzheimer ?) ;
- 2) standardiser les batteries de tests neuropsychologiques utilisées dans l'évaluation des patients suspects de maladie d'Alzheimer (il n'y a actuellement pas d'accord professionnel quant aux choix des tests neuropsychologiques) ;
- 3) apprécier la valeur diagnostique des mesures volumétriques (hippocampe, cortex entorhinal) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ;
- 4) étudier la valeur de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et démence vasculaire.

ANNEXE I. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER SELON LE DSM-IV₍₂₀₎

- 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 (p. ex. maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
 - (2) à des affections générales pouvant entraîner une démence (p. ex. 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 (p. ex. trouble dépressif majeur, schizophrénie).

ANNEXE II. VERSION FRANÇAISE BREVE DE LA *GERIATRIC DEPRESSION SCALE* (69)

La version brève de la *Geriatric Depression Scale* est un outil de dépistage d'une dépression. Elle ne permet pas de porter un diagnostic de dépression.

CONSIGNE: Poser les questions au patient en lui précisant que ses réponses doivent se référer au passé récent (1 semaine) et non au passé ancien ou au présent.

Questions:

Vous sentez-vous souvent découragé et triste?	oui=1	non=0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui=1	non=0
Êtes-vous heureux(se), bien, la plupart du temps?	oui=0	non=1
Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée?	oui=1	non=0

score ≥ 1 : très forte probabilité de dépression

score = 0 : très forte probabilité d'absence de dépression

ANNEXE III. CONSIGNE DE PASSATION ET DE COTATION DU MMSE

Ces consignes de passation et de cotation ont été élaborées de manière consensuelle en 1998 par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives) (34).

Il est essentiel d'examiner le sujet dans le calme et de lui donner un temps suffisant pour les réponses. Il ne faut pas hésiter à renforcer positivement les bonnes réponses et à minimiser les erreurs.

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

ORIENTATION

Orientation dans le temps

« Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? »

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

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

Pour ces items, seules les réponses exactes sont prises en compte. Cependant, lors de changements de saison ou de mois, permettre au sujet de corriger une réponse erronée en lui demandant : « Êtes-vous sûr ? ». Si le sujet donne 2 réponses (lundi ou mardi), lui demander de choisir et ne tenir compte que de la réponse définitive.

Cotation : chaque réponse juste vaut un point.

Orientation dans l'espace

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

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

Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Les seules tolérances admises concernent :

- pour la question n° 6 : lorsque le sujet vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville lorsqu'il n'existe qu'un seul hôpital dont le nom peut ne pas être connu du patient. Si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve ;

- pour la question n° 8 : lorsque le nom de la ville et du département sont identiques (Paris) ou celui du département et de la région (Nord), il faut s'assurer que le sujet comprend l'emboîtement des structures administratives. Le numéro du département n'est pas admis. Si le sujet le donne, il faut lui demander de préciser le nom qui correspond à ce numéro.

Chaque réponse juste vaut un point. Accorder un délai maximum de 10 secondes.

APPRENTISSAGE

« Je vais vous donner 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure :

11. cigare (ou citron)
12. fleur (ou clé)
13. porte (ou ballon)

Répétez les 3 mots ».

Donner les 3 mots groupés, 1 par seconde, face au malade, en articulant bien. Accorder 20 secondes pour la réponse. Compter 1 point par mot répété correctement au premier essai. Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement dans la limite de 6 essais. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été enregistrés.

ATTENTION OU CALCUL

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

Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction.

« 100 – 7 combien cela fait-il ? » et ensuite : « Continuez. » On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte c'est-à-dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente ; ex : 100, 92, 85 le point n'est pas accordé pour la première soustraction mais il l'est pour la seconde.

14. première soustraction
15. deuxième soustraction
16. troisième soustraction
17. quatrième soustraction
18. cinquième soustraction

Si le sujet demande, en cours de tâche, « combien faut-il retirer ? » il n'est pas admis de répéter la consigne (« continuez comme avant »). S'il paraît, néanmoins, indispensable de redonner la consigne, il faut repartir de la consigne initiale (« comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois »). Lorsque le sujet ne peut ou ne veut effectuer les cinq soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers (« Pouvez-vous épeler le mot MONDE à l'envers en commençant par la dernière lettre ? ») (toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le remettre en confiance). Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté (exemple : EDMON = 2). Le GRECO recommande de systématiquement faire passer cette épreuve, même si le compte à rebours est correct. Dans tous les cas, le résultat n'est pas pris en compte pour le score total.

RAPPEL

« Quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- 19. cigare (ou citron)
- 20. fleur (ou clé)
- 21. porte (ou ballon) »

Accorder 10 secondes pour répondre. Compter 1 point par mot correctement restitué.

LANGAGE (8 POINTS) ET PRAXIES CONSTRUCTIVES (1 POINT)

(Désignation) « Quel est le nom de cet objet ? »

- 22. Montrer un crayon
- 23. Montrer une montre

Il faut montrer un crayon et non un stylo ou un stylo à bille. Aucune réponse autre que crayon n'est admise (1 point). Le sujet ne doit pas prendre les objets en main.

(Répétition)

24. « Écoutez bien et répétez après moi : pas de MAIS, de SI, ni de ET. »

La phrase doit être prononcée lentement, à haute voix, face au malade. Si le patient dit ne pas avoir entendu, ne pas répéter la phrase (si l'examineur a un doute, il peut être admis de vérifier en répétant la phrase à la fin du test). Ne compter 1 point que si la répétition est absolument correcte.

(Compréhension orale)

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

- 25. prenez mon papier dans la main droite,
- 26. pliez-le en deux
- 27. jetez-le par terre. »

Compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire « faites ce que je vous ai dit de faire ».

(Compréhension du langage écrit)

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

Compter 1 point si l'ordre est exécuté. Le point n'est accordé que si le sujet ferme les yeux. Il n'est pas accordé s'il se contente de lire la phrase.

(Dessin et langage écrit)

29. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle sont dessinés 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et dire : « Voulez-vous recopier mon dessin ? »

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

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

Donner 1 point si la phrase comprend au minimum un sujet et un verbe, sans tenir compte des erreurs d'orthographe ou de syntaxe.

PRESENTATION DE LA FEUILLE DE PASSATION

Pour plus de commodité, il est utile que l'ordre écrit et la figure soient imprimés au verso de la feuille de passation qui est ainsi réduite à un feuillet.

Il est également possible de présenter l'ordre écrit et le modèle de la figure sur des cartons séparés que l'on présente au sujet lors de la passation.

ANNEXE IV. ÉCHELLE D'ACTIVITES INSTRUMENTALES DE LA VIE QUOTIDIENNE (70)

CONSIGNE : Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'information suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

Donner la réponse « ne s'applique pas » lorsque le patient n'a eu que rarement, ou jamais, l'occasion d'effectuer l'activité dont il s'agit, par exemple un patient homme peut n'avoir jamais fait la lessive. Lorsque vous n'avez pas d'informations ou des informations peu sûres, notez « ne peut pas être coté ».

Actuellement

I. Utiliser le téléphone

1. Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche des numéros et les compose, etc.
2. Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus.
3. Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler.
4. Ne se sert pas du tout du téléphone.

* Ne peut pas être coté, n'a pas l'occasion de se servir du téléphone.

II. Faire des courses

1. Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome.
2. N'est indépendant que pour certaines courses.
3. A besoin d'être accompagné pour faire ses courses.
4. Est complètement incapable de faire des courses.

* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.

III. Préparer des repas

1. Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome.
2. Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis.
3. Peut réchauffer et servir des repas précuits ou préparer des repas, mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient.
4. A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas.

* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.

IV. Faire le ménage

1. Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple, pour les gros travaux ménagers).
2. Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, faire son lit.
3. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison.
4. Ne participe à aucune tâche ménagère.

* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.

V. Faire la lessive

1. Fait sa propre lessive.
 2. Peut faire le petit linge, mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que draps ou serviettes.
 3. Nettoie et rince le petit linge, chaussettes, etc.
 4. La lessive doit être faite par des tiers.
- * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.

VI. Utiliser les transports

1. Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture.
 2. Utilise les transports publics à condition d'être accompagné.
 3. Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers.
 4. Ne se déplace pas du tout à l'extérieur.
- * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de voyager.

VII. Prendre des médicaments

1. Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite.
 2. Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels.
 3. Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance.
 4. Est incapable de prendre ses médicaments.
- * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, aucun médicament prescrit ou autorisé, n'a aucune responsabilité concernant son traitement.

VIII. Gérer ses finances

1. Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus.
 2. Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert.
 3. Parvient à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses.
 4. Est incapable de s'occuper d'argent.
- * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de manier de l'argent.
-

REFERENCES

1. Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. Prévalence de la démence en Gironde (France). *Rev Epidém Santé Publ* 1993;41:139-45.
2. Obadia Y, Rotily M, Degrand-Guillaud A, Guelain J, Ceccaldi M, Severo C, et al. The PREMAP Study: prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. *Eur J Epidemiol* 1997;13:247-53.
3. Dartigues JF, Groupe d'études PAQUID. PAQUID : bilan 1993-1996. *L'année gérontologique* 1997;11:227-40.
4. Ritchie K, Kildea D, Robine JM. The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *Int J Epidemiol* 1992;21:763-9.
5. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728-33.
6. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-15.
7. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Masaki KH, Murdaugh C, Trockman C, et al. Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1997;277:800-5.
8. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Brook CPB, Reiss BB, Roth M. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ* 1988;297:1107-10.
9. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995;122:422-9.
10. Ledéser B, Ritchie K. The diagnosis and management of senile dementia in general practice. A study of 301 general practitioners in the Montpellier region. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:43-6.
11. Somerfield MR, Weisman CS, Ury W, Chase GA, Folstein MF. Physician practices in the diagnosis of dementing disorders. *JAGS* 1991;39:172-5.
12. Petit H, Bakchine S, Dubois B, Laurent B, Montagne B, Touchon J, et al. Convergences d'un groupe pluridisciplinaire d'experts français sur les modalités du diagnostic et du traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:432-8.
13. Ritchie K. La démence sénile en France : perspectives en santé publique. Paris: INSERM; 1997.
14. Van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20:S13-20.
15. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 1997;278:1349-56.
16. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997;278:1363-71.
17. Agency for Health Care Policy and Research Quick Reference Guide for Clinicians. Early identification of Alzheimer's disease and related dementias. *J Am Acad Nurse Pract* 1997;9:85-97.
18. University Health System Consortium, US Department of Veterans Affairs. Dementia identification and assessment : guidelines for primary care practitioners. Oakbrook (Ill): UHC; 1997.
19. Katzman R. Should a major imaging procedure (CT or MRI) be required in the workup of dementia? An affirmative view. *J Fam Pract* 1990;31:401-5.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington (DC): APA; 1994.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.

22. Jobst KA, Barnetson LPD, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *Int Psychogeriatr* 1998;10:271-302.
23. Baldereschi M, Amato MP, Nencini P, Pracucci G, Lippi A, Amaducci L, et al. Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. *Neurology* 1994;44:239-42.
24. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
25. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:416-8.
26. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
27. Patterson CJS, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. Diagnostic, évaluation et traitement de la démence : conclusions de la conférence canadienne de consensus sur la démence. *CMAJ* 1999;160:SF1-18.
28. Agency for Health Care Policy and Research. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. Rockville (MD): AHCPR; 1996.
29. Eccles M, Clarke J, Livingstone M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: guideline for the primary care management of dementia. *BMJ* 1998;317:802-8.
30. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Goubein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
31. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:335-9.
32. American Academy of Neurology. Assessment: neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology* 1996;47:592-9.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
34. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Méd* 1999;28:1141-8.
35. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination. A comprehensive review. *JAGS* 1992;40:922-35.
36. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hébert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and modified Mini-mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol* 1997;50:377-83.
37. Law S, Wolfson C. Validation of a french version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1995;167:541-4.
38. Ritchie K, Fuhrer R. A comparative study of the performance of screening tests for senile dementia using receiver operating characteristics analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45:627-37.
39. Bleeker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology* 1988;38:1565-8.
40. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-91.
41. Cahn DA, Salmon DP, Monsch AU, Butters N, Wiederholt WC, Corey-Blum J, et al. Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11:529-39.
42. Heun R, Papassotiropoulos A, Jennssen F. The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:368-80.
43. Christensen H, Hadzi-Pavlovic D, Jacomb P. The psychometric differentiation of dementia from normal aging: a meta-analysis. *Psychol Assess* 1991;3:147-55.

44. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people : self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
45. Barbeger-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. *JAGS* 1992;40:1129-34.
46. Juva K, Mäkelä M, Erkinjuntti T, Sulkava R, Ylikoski R, Valvanne J, et al. Functional assessment scales in detecting dementia. *Age Ageing* 1997;26:393-400.
47. Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:259-69.
48. Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol* 1995;242:466-71.
49. Walstra GJM, Teunisse S, van Gool WA, van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol* 1997;244:17-22.
50. Differential diagnosis of dementing diseases. Consensus conference. *JAMA* 1987;258:3411-6.
51. American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. (Summary statement). *Neurology* 1994;44: 2203-6.
52. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology* 1997;49:925-35.
53. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ* 1998;159:657-62.
54. Barry PP, Moskowitz MA. The diagnosis of reversible dementia in the elderly. A critical review. *Arch Intern Med* 1988;148:1914-8.
55. Ames D, Flicker L, Helme RD. A memory clinic at a geriatric hospital : rationale, routine and results from the first 100 patients. *Med J Aust* 1992;156:618-22.
56. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988;109:476-86.
57. Hammerstrom DC, Zimmer B. The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the university of Pittsburgh study. *JAGS* 1985;33:397-400.
58. Medical and Scientific Advisory Committee on Alzheimer's Disease International. Consensus statement on predictive testing for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9:182-7.
59. Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, Gandy S. The National Institute on Aging/Alzheimer's Association recommendations on the application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996;802:149-76.
60. National Institute on Aging, Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;347:1091-5.
61. McConnell LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA. Genetic testing and Alzheimer disease: has the time come? *Nat Med* 1998;4:757-9.
62. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol Aging* 1998;19:109-16.
63. American College of Medical Genetics S, American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 1995;274:1627-9.
64. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the alipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-11.
65. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:139-44.
66. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99 mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64: 306-13.
67. American Academy of Neurology. Assessment : positron emission tomography. *Neurology* 1991;41:163-7.
68. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994;35:391-8.

69. Clément JP, Nassif RF, Leger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. L'Encéphale 1997;XXIII:91-9.

70. Israël L, Weinraub L. Autonomie ou capacité fonctionnelle? Revue critique de quelques échelles actuellement utilisées en gériatrie pour l'évaluation des activités de la vie quotidienne. Psychol Med 1986;18:2225-31

