



**HAL**  
open science

**Facteurs pronostiques de patients atteints de démence  
suivis en centre mémoire de ressource et de recherche :  
exemple d'utilisation de bases de données médicales à  
des fins de recherche clinique**

Amelie Bruandet

► **To cite this version:**

Amelie Bruandet. Facteurs pronostiques de patients atteints de démence suivis en centre mémoire de ressource et de recherche : exemple d'utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008. Français. NNT: . tel-00336252

**HAL Id: tel-00336252**

**<https://theses.hal.science/tel-00336252>**

Submitted on 3 Nov 2008

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ DE LILLE 2 – DROIT ET SANTÉ  
FACULTE DE MEDECINE**

**Année 2008**

**N°**

**THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE  
En Science de la Vie et de la Santé**

**Présentée par  
Amélie BRUANDET**

**Facteurs pronostiques de patients atteints de  
démence suivis en centre mémoire de ressources et  
de recherche :  
exemple d'utilisation de bases de données médicales  
à des fins de recherche clinique.**

**Présentée le 23 septembre 2008 devant le jury composé de :**

**Madame le Professeur F. PASQUIER  
Madame le Professeur C. QUANTIN  
Monsieur le Professeur P. AMOUYEL (directeur de thèse)  
Monsieur le Professeur J - F. DARTIGUES (rapporteur)  
Monsieur le Professeur P. ROBERT (rapporteur)**

*A Joseph,*

Ce travail a été réalisé dans l'unité – Epidémiologie des maladies chroniques, impact des interactions gène environnement sur la santé des populations – Unité INSERM U744, dirigée par le Professeur Philippe Amouyel.

*Monsieur le Professeur Philippe Amouyel,*

*Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire. Je vous remercie de vos enseignements, encouragements et de l'intérêt que vous avez toujours porté à ce travail. Que cette thèse soit le témoignage de ma sincère reconnaissance pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon séjour dans votre service.*

*Madame le Professeur Florence Pasquier*

*Je vous remercie de m'avoir offert l'opportunité de travailler avec vous et de m'avoir permis de travailler sur la base de données des patients pris en charge au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille-Bailleul dont vous avez la responsabilité.*

*Vos enseignements et conseils m'ont toujours beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail. Je vous suis très reconnaissante de la gentillesse et de la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma très haute estime.*

*Madame le Professeur Catherine Quantin*

*Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.*

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma très haute estime et de mes remerciements les plus chaleureux.*

*Monsieur le Professeur Jean – François Dartigues*

*Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse. Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et très honorée que vous ayez accepté d'en être rapporteur. Veuillez trouver ici l'expression de ma très haute estime et de mes remerciements les plus sincères.*

*Monsieur le Professeur Philippe Robert*

*Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse. Vous avez eu la gentillesse d'accepter d'être rapporteur de ce travail. Je vous prie de trouver ici la marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui composent l'Unité INSERM U744 et tout particulièrement :*

- *au Docteur Florence Richard, pour ses qualités d'encadrement, sa rigueur scientifique, sa disponibilité, sa gentillesse et son soutien permanent tout au long de ce travail. Tu es à l'origine de ce travail et je t'en remercie.*
- *aux autres chercheurs ou médecins de l'Unité pour les connaissances scientifiques qu'ils m'ont apportées et l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, et plus particulièrement : à Jean-Charles Lambert, pour ses enseignements dans le domaine de la génétique et à Nicole Helbecque, qui a accepté de relire mon travail.*
- *à Chantal Steclebout, Marjorie Brillowski et Nadine Marécaux pour aide logistique précieuse.*
- *aux internes de santé publique que j'ai croisé lors de mon passage au sein de l'Unité : Nathalie Léone, Vincent Chouraki, Isabelle Le Fur, Elise Gruson et Emma Tilloy.*

*Je tiens à remercier toute l'équipe du CMRR de Lille – Bailleul et en particulier Nathalie Jourdan qui fait vivre la base de données médicale, le Docteur Stéphanie Bombois, pour ses précieux conseils de clinicienne, et l'ensemble des autres cliniciens qui prennent en charge les patients consultant au CMRR de Lille – Bailleul.*

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail :*

- *Le Professeur Jean-Louis Salomez, qui m'a accueilli au sein de son service d'épidémiologie régional et m'a permis de mener à bien ce projet de thèse dans le cadre de mes fonctions hospitalo-universitaires,*
- *Le Docteur Didier Theis, qui m'a permis de continuer mon travail de recherche dans le cadre de mes nouvelles fonctions hospitalières au sein du secteur PMSI et analyse médicale et économique du CHRU de Lille dont il a la responsabilité,*
- *Le Docteur Stéphanie Debette, pour ses enseignements de clinicienne dans le domaine de la neurologie,*
- *Jo Ann Cahn, pour ses corrections d'anglais et ses commentaires très instructifs et pertinents concernant mes articles,*
- *Francis Vasseur, qui a accepté d'apporter son regard critique en acceptant de relire mon travail,*
- *Les Docteurs Carole Lê-Leplat et Claire Laueriere, pour leur écoute et leur soutien depuis le début de notre parcours professionnel commun.*

*Je remercie du fond du cœur :*

- *mes parents, qui ont toujours su me soutenir et m'encourager dans mes choix personnels et professionnels,*
- *mes frères et sœurs et ma belle famille,*
- *tous mes amis et particulièrement Véronique et Dirk, Chrystelle et Emmanuel, Natacha et David, Jean – Yves et Stéphanie, Baptiste, Loic et Melissa et Samuel,*
- *Rachel, pour la sérénité qu'elle m'apporte en s'occupant merveilleusement de mes filles,*
- *Et surtout Gaëtan, mon cher et tendre, pour son amour, sa confiance, son soutien,*
- *Et mes trois filles, Juliette, Alice et Aglaé, véritables concentrés d'énergie et de bonheur.*

**Ce travail a donné lieu aux publications suivantes :**

- **08.5** – Bruandet A, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Berr, C, Tzourio C, Alperovitch A, Amouyel P, Lambert JC. Association of the S100 $\beta$  gene with cognitive decline in the elderly: the Three-City Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. soumis.
- **08.4\*** – Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, Amouyel P, Pasquier F. Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. deuxième révision.
- **08.3** – Bruandet A, Richard F, Tzourio C, Berr, C, Dartigues JF, Alperovitch A, Amouyel P, Helbecque N. Haplotypes across ACE and dementia incidence: the Three-City Study, *J Alzheimers Dis*. 2008 Jun;13(3):333-9.
- **08.2\*** – Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):2046-51.
- **08.1\*** – Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, Pasquier F. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dementia and Geriatric Cogn. Dis*. 2008;25:74-80.
- **07.2** – Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2924-30
- **07.1** – Debette S, Bombois S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2595-7

\* : articles présentés dans la thèse

## TABLE DES MATIERES :

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>PREMIERE PARTIE. Les consultations et centres mémoire</b> .....	<b>10</b>
1. <b>Missions des consultations mémoire</b> .....	<b>11</b>
2. <b>Les consultations et centres mémoire en France</b> .....	<b>12</b>
2.1. <b>Missions des CMRR</b> .....	<b>12</b>
2.2. <b>Le CMRR de Lille – Bailleul</b> .....	<b>13</b>
2.2.1. <b>Fonctionnement du CMRR de Lille – Bailleul</b> .....	<b>13</b>
2.2.2. <b>Caractéristiques des patients pris en charge au CMRR de Lille – Bailleul</b> .....	<b>14</b>
2.2.3. <b>Données informatisées à partir des dossiers cliniques</b> .....	<b>16</b>
3. <b>Pathologies prises en charge dans les CMRR</b> .....	<b>22</b>
3.1. <b>Le mild cognitive impairment (MCI)</b> .....	<b>22</b>
3.2. <b>Les démences</b> .....	<b>23</b>
3.2.1. <b>Définition</b> .....	<b>23</b>
3.2.2. <b>Les différents types de démences</b> .....	<b>25</b>
<b>DEUXIEME PARTIE. Utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique</b> .....	<b>46</b>
1. <b>Utilisation d'un recueil systématique de données médicales ou médico – administratives à des fins d'étude pronostique</b> .....	<b>48</b>
2. <b>Les avantages et inconvénients de l'utilisation de bases de données médicales</b> .....	<b>52</b>
2.1. <b>Les inconvénients</b> .....	<b>52</b>
2.1.1. <b>Qualité des données et erreurs de classement</b> .....	<b>52</b>
2.1.2. <b>Biais de sélection</b> .....	<b>54</b>
2.2. <b>Les avantages</b> .....	<b>62</b>
<b>TROISIEME PARTIE. Etude du pronostic chez les sujets ayant un MCI ou une démence</b> .....	<b>66</b>
1. <b>Définition du pronostic et type de population étudiée</b> .....	<b>67</b>
2. <b>Les facteurs pronostiques du MCI et des démences</b> .....	<b>70</b>
2.1. <b>Facteurs pronostiques du MCI</b> .....	<b>70</b>
2.2. <b>Facteurs pronostiques des démences</b> .....	<b>71</b>
2.2.1. <b>Facteurs associés à la progression de la sévérité des démences</b> .....	<b>71</b>
2.2.2. <b>Facteurs associés à l'institutionnalisation</b> .....	<b>72</b>
2.2.3. <b>Facteurs associés à la survie</b> .....	<b>73</b>
<b>TRAVAUX PERSONNELS</b> .....	<b>75</b>
1. <b>Présentation générale</b> .....	<b>76</b>
2. <b>Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level</b> .....	<b>77</b>
2.1. <b>Présentation du travail</b> .....	<b>78</b>
2.2. <b>Présentation de l'étude</b> .....	<b>79</b>
2.3. <b>Résumé des résultats</b> .....	<b>80</b>
2.4. <b>Discussion des résultats</b> .....	<b>81</b>

<b>3.</b>	<b><i>Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer's disease</i></b> .....	<b>89</b>
3.1.	Présentation du travail .....	90
3.2.	Présentation de l'étude .....	90
3.3.	Résumé des résultats.....	91
3.4.	Discussion des résultats .....	92
<b>4.</b>	<b><i>Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients.</i></b> .....	<b>115</b>
4.1.	Présentation du travail .....	116
4.2.	Présentation de l'étude .....	116
4.3.	Résumé des résultats.....	117
4.4.	Discussion des résultats .....	117
	<b><i>DISCUSSION. Avantages et limites de l'étude des facteurs pronostiques des démences à partir de bases de données de CMRR</i></b> .....	<b>125</b>
<b>1.</b>	<b><i>Le diagnostic</i></b> .....	<b>126</b>
<b>2.</b>	<b><i>Etude de la progression de la sévérité des démences</i></b> .....	<b>127</b>
2.1.	Problèmes liés à la mesure .....	127
2.2.	Problèmes liés à l'utilisation longitudinale .....	128
2.2.1.	Problèmes liés à l'utilisation de données longitudinales de manière générale .....	128
2.2.2.	Problèmes liés à l'utilisation de données longitudinales spécifiques aux mesures des fonctions cognitives et exécutives .....	129
<b>3.</b>	<b><i>Qualité des autres variables recueillies au CMRR</i></b> .....	<b>135</b>
<b>4.</b>	<b><i>Analyse de la survie</i></b> .....	<b>137</b>
<b>5.</b>	<b><i>Taille et coût de ces études</i></b> .....	<b>139</b>
<b>6.</b>	<b><i>Influence de la sélection des patients sur la représentativité des échantillons</i></b> .....	<b>140</b>
6.1.	Les biais d'accès aux soins .....	140
6.2.	Biais de survie sélective et morbidité compétitive.....	141
6.3.	Les perdus de vue.....	141
6.4.	Illustration des phénomènes de sélection en CMRR de patients déments à partir des trois études présentées dans la thèse.....	143
6.5.	Synthèse des phénomènes de sélection et impact sur la représentativité des bases cliniques .....	144
	<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	<b>146</b>
	<b><i>REFERENCES</i></b> .....	<b>149</b>

## LISTE DES ACRONYMES, ABRÉVIATIONS ET SIGLES

<b>ADCS-ADL</b>	: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life
<b>ADDTC</b>	: Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center
<b>A<math>\beta</math></b>	: peptide amyloïde $\beta$
<b>A<math>\beta</math>40</b>	: forme de peptide A $\beta$ long de 40 acides aminés
<b>A<math>\beta</math>42</b>	: forme de peptide A $\beta$ long de 42 acides aminés
<b>APOE <math>\epsilon</math>4</b>	: allèle epsilon 4 du gène de l'apolipoprotéine E
<b>APP</b>	: précurseur de la protéine amyloïde
<b>AVC</b>	: accident vasculaire cérébral
<b>CDR</b>	: échelle clinique de démence
<b>CNIL</b>	: Commission Nationale Informatique et Libertés
<b>CADASIL</b>	: cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
<b>CIM 10</b>	: classification internationale des maladies, 10 <sup>ème</sup> révision, OMS
<b>CHRU</b>	: Centre Hospitalier Régional et Universitaire
<b>CMRR</b>	: Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
<b>CMU</b>	: couverture maladie universelle
<b>DNF</b>	: dégénérescences neurofibrillaires
<b>DRS</b>	: dementia rating scale ou échelle de Mattis
<b>DSM-III-R</b>	: diagnostic and statistic manual of mental disorders, 3 <sup>ème</sup> version révisée
<b>DSM-IV</b>	: diagnostic and statistic manual of mental disorders, 4 <sup>ème</sup> version
<b>DV</b>	: démence vasculaire
<b>ESM</b>	: erreur standard de la moyenne
<b>HDJ</b>	: hospitalisation de jour
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle
<b>IACHe</b>	: Inhibiteurs de l'AcétylCholinEsterase
<b>IC 95%</b>	: intervalle de confiance à 95%
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique nucléaire
<b>MA</b>	: maladie d'Alzheimer
<b>MA avec MCV</b>	: maladie d'Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire (démence mixte)
<b>MCI</b>	: mild cognitive impairment
<b>MMSE</b>	: mini mental state examination

<b>NINCDS-ADRDA</b>	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (ADRDA)
<b>NINDS-AIREN</b>	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) – Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences (AIREN)
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	: odds ratio
<b>PAQUID</b>	: cohorte de population générale (Personnes Agées QUID)
<b>PMSI</b>	: programme de médicalisation des systèmes d’information
<b>PS1</b>	: gène préséniline 1 sur le chromosome 14
<b>PS2</b>	: gène préséniline 2 sur le chromosome 1
<b>RR</b>	: risque relatif
<b>T5M</b>	: test des 5 mots de Dubois

# **INTRODUCTION**

La démence est une pathologie dont la fréquence augmente avec l'âge, avec une prévalence qui double environ tous les 5 ans à partir de l'âge de 65 ans (Lobo et coll. 2000). Du fait du vieillissement des populations, la démence est l'une des premières préoccupations de santé des pays occidentalisés (Expertise collective INSERM 2008). En effet, en France, la proportion des personnes de plus de 65 ans dans la population devrait passer de 15.5% en 2008 (soit environ 10 millions de personnes) à 26.2% en 2050 (soit environ 18.3 millions de personnes) (insee.fr). Dans le monde, il a été estimé en 2001 que 4% de la population de plus de 60 ans était touchée par la démence (Ferri et coll. 2005). Ferri et coll., en faisant l'hypothèse d'une stabilité de la mortalité et de l'absence d'apparition de stratégies de prévention ou de traitement curatif des démences, estiment que le nombre de personnes touchées par la démence pourrait doubler tous les 20 ans, avec 24 millions de personnes atteintes dans le monde en 2001, 42 millions en 2020 et 81 millions en 2040 (Ferri et coll. 2005). Cette même étude soulignait l'importance de la situation non seulement dans les pays développés mais également dans les pays en voie de développement. Ainsi 60% des patients ayant une démence en 2001 vivaient dans des pays en voie de développement et cette proportion pourrait passer à 71 % en 2040.

En France, la projection des prévalences observées dans la cohorte PAQUID (Personnes Agées QUID) sur la population française permet d'estimer qu'en 2004, 856 662 personnes âgées de 65 ans et plus étaient atteintes de démence (Helmer et coll. 2006). Selon les chiffres issus de cette étude, le nombre de cas incidents au niveau national a été évalué à 225 263 cas par an. Les sujets ayant une démence sont dans 72% des cas des femmes, et dans 73% des cas des personnes âgées de 80 ans et plus. Enfin, la prévalence des démences dans cette cohorte est passée de 7.7% en 1988-89 à 17.8% en 1998 chez les sujets de 75 ans et plus (Ramaroson et coll. 2003). Cette augmentation s'explique en premier lieu par un diagnostic plus précoce, grâce à une prise en compte du déclin cognitif sur les 10 ans de suivi de la cohorte et par les progrès diagnostiques. Par ailleurs, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, même si elle n'est pas satisfaisante, améliore la survie des personnes atteintes de démence et augmente ainsi également la prévalence de la démence (Ramaroson et coll. 2003).

Afin d'améliorer la connaissance de cette maladie et de rechercher des pistes pour la prévention, de nombreuses équipes ont cherché à identifier les facteurs de risque de démence. Toutefois, beaucoup des facteurs ainsi décrits sont encore aujourd'hui discutés (Expertise collective INSERM 2008; Morris 2005). L'âge est le premier facteur confirmé de risque de démence (Morris 2005). Les autres facteurs de risque établis sont les antécédents familiaux de démence et l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E (Morris 2005). Ces facteurs de risque ne sont cependant pas modifiables et ne permettent donc pas la mise en place de stratégies préventives. Parmi les autres facteurs de risque de démence, encore controversés dans la littérature, figurent le sexe féminin, un bas niveau d'éducation, des facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle, infarctus cérébral, diabète, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie...) et des facteurs de susceptibilité génétique (tels que les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides comme le gène LRP (Low density lipoprotein receptor-Related Protein) sur le chromosome 12). Des pistes de prévention visant à contrôler certains de ces facteurs de risque de démence (en particulier les facteurs de risque vasculaires) ont été proposées. Cependant, ces pistes ne sont pas confirmées à ce jour.

Une fois la démence déclarée, les facteurs pronostiques vont conditionner la rapidité du déclin des fonctions cognitives et exécutives, l'institutionnalisation éventuelle d'un patient et sa survie. Quand ces facteurs pronostiques sont modifiables, l'amélioration de leur connaissance peut ainsi permettre de mettre en place des actions visant à limiter ce déclin ou à améliorer la survie par exemple. Il peut être par ailleurs important d'identifier ces facteurs pronostiques qui, en modifiant la survie, peuvent avoir un impact sur la prévalence de la maladie. Les facteurs pronostiques ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux associés au risque (augmenté ou diminué) de démence. Par exemple, comparées aux hommes, les femmes ont un risque plus élevé de développer une démence, mais ont une meilleure survie une fois la maladie déclarée (Jagger et coll. 2000; Qiu et coll. 2007). Cependant, un certain nombre de facteurs de risque de démence, comme l'âge, sont également des facteurs aggravant le pronostic de la démence (Jagger et coll. 2000; Qiu et coll. 2007). De nombreux facteurs pronostiques sont discutés dans la littérature. Même si ces facteurs semblent vraisemblablement liés au pronostic, la manière dont ils agissent sur le déclin cognitif, l'institutionnalisation ou la survie est dans la majorité des cas encore débattue.

Les études permettant l'analyse de ces facteurs pronostiques doivent être réalisées sur des sujets malades et s'inscrivent dans le cadre de la recherche clinique. Elles peuvent être réalisées à partir de données recueillies de différentes façons : recueil prospectif sur des

nouveaux malades entrant à l'hôpital, utilisation des données des sujets malades issus d'une cohorte prospective de population générale, registre de morbidité, essai clinique, recueil rétrospectif à partir de dossiers cliniques archivés, utilisation de bases de données médico-administratives ou médicales ... Ce dernier type de recueil de données est de plus en plus utilisé à des fins de recherche (Benson 2002a; Benson 2002b; Cordell et coll. 2002; de Lusignan & van Weel 2006; Knottnerus 1999; Lanoy et coll. 2006; Mamelle & Maria 2004).

L'objectif de mon travail est l'étude des facteurs pronostiques de patients atteints de démence, pris en charge au Centre de Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille et du Centre Médical des Monts de Flandres de Bailleul. Pour cela, nous avons utilisé la base de données médicale informatisée des patients consultant au CMRR de Lille-Bailleul. Ce travail s'est en particulier intéressé aux avantages et aux limites de l'utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique dans l'étude des facteurs pronostiques des démences.

## **PREMIERE PARTIE.**

### **Les consultations et centres mémoire**

Le vieillissement de la population des pays occidentalisés et l'augmentation consécutive des troubles de la mémoire liés à l'âge (Derouesne & Lacomblez 2000) ont conduit des consultations mémoire à se mettre progressivement en place dans les années 1970 aux Etats-Unis et les années 1980 en Europe (Jolley et coll. 2006; van der Cammen et coll. 1987; van Hout et coll. 2001). La mise sur le marché des premiers traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer (MA) dans les années 1990, le développement des essais thérapeutiques dans le domaine des démences (Luce et coll. 2001) ainsi que la nécessité d'optimiser la prise en charge des démences afin d'obtenir un maximum d'efficacité thérapeutique ont ensuite contribué à l'essor des consultations et centres mémoire.

## **1. Missions des consultations mémoire**

Les consultations mémoire sont des lieux de soins, installés le plus souvent à l'hôpital. Elles proposent des compétences pluridisciplinaires (neurologiques, psychiatriques, gériatriques, neuropsychologiques et médico-sociales) dans le domaine des troubles de la mémoire et des démences ainsi qu'un plateau technique pour la réalisation des examens complémentaires (Lebert et coll. 1993; Pasquier et coll. 1994; Pasquier et coll. 1996; Pasquier et coll. 1997).

Les missions d'une consultation mémoire sont le diagnostic et le suivi des troubles de la mémoire et des autres troubles neuropsychologiques acquis. Plus spécifiquement, D. Jolley et coll. définissent les objectifs des consultations mémoire de la manière suivante (Jolley et coll. 2006) :

- prévenir l'aggravation des symptômes chez les patients souffrant de démence grâce à un diagnostic précoce et à une rapide mise en place d'un traitement,
- identifier et traiter les maladies autres que la démence pouvant contribuer aux troubles de la mémoire,
- évaluer les nouveaux traitements de la démence,
- rassurer le patient se plaignant de troubles de la mémoire dans le cas où aucune maladie n'a été identifiée.

## 2. Les consultations et centres mémoire en France

La circulaire N°2002/222 relative à la mise en œuvre du programme d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées (plan Alzheimer I) a permis de restructurer les consultations mémoire existantes en France en 'Centres Mémoire de Ressources et de Recherche' (CMRR) ou en 'consultations mémoire', et de créer des CMRR et des consultations mémoire sur les territoires non pourvus (Ministère de l'emploi et de la solidarité 2002). Par soucis de clarté, dans la suite de ce travail, nous utiliserons le terme CMRR pour parler aussi bien des centres mémoire mises en place avant 2001 que des CMRR créés ou labellisés après 2001.

### 2.1. Missions des CMRR

Cette même circulaire précise les missions d'un CMRR :

- être un recours pour les 'consultations mémoire' et pour les spécialistes dans les cas cliniques difficiles,
- assurer les missions d'une consultation mémoire pour le secteur géographique couvert par le CMRR :
  - affirmer le trouble mnésique, diagnostiquer avec fiabilité un syndrome démentiel et le type de démence,
  - rassurer les personnes exprimant une plainte mnésique n'ayant pas de syndrome démentiel et leur proposer un suivi,
  - mettre en place un projet de soins personnalisé et l'articuler avec le plan d'aide élaboré par les professionnels de terrain,
  - participer au suivi des personnes malades en partenariat avec les médecins de ville et les professionnels médicaux-sociaux,
  - participer à la formation des professionnels impliqués dans la prise en charge des personnes souffrant de troubles démentiels,
  - établir un compte rendu annuel d'activité,
- développer des travaux de recherche,
- assurer des formations universitaires,
- structurer et animer un dispositif régional ou interrégional en partenariat avec les consultations mémoire,
- aborder et traiter les questions à caractère éthique.

## **2.2. Le CMRR de Lille – Bailleul**

Dans le début des années 1990, les premières consultations mémoire dans la région Nord – Pas-de-Calais se sont ouvertes au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille puis au Centre Médical des Monts de Flandres de Bailleul. Ces deux cliniques travaillent ensemble et ont été labellisées CMRR depuis 2001. Dix-neuf consultations mémoire ont été parallèlement ouvertes dans le reste de la région (dont 16 labellisées).

Entre 1997 et 2006, plus de 9 000 patients ont été examinés au CMRR de Lille – Bailleul. La file active du CMRR est stable depuis l'année 2000 avec environ 2400 patients par an (en dehors d'une pointe d'activité en 2006 avec 3365 patients).

### **2.2.1. Fonctionnement du CMRR de Lille – Bailleul**

Le CMRR de Lille – Bailleul répond aux principes de fonctionnement des CMRR imposés par la circulaire N°2002/222 (Ministère de l'emploi et de la solidarité 2002) avec :

- la constitution d'une équipe pluridisciplinaire (neurologues, gériatres, psychiatres, neuropsychologues, orthophonistes, infirmières et travailleurs sociaux),
- la réalisation systématique d'un bilan diagnostique comportant une évaluation clinique, neuropsychologique et comportementale, biologique et une imagerie cérébrale, bilan consigné dans un dossier standardisé,
- l'organisation d'un suivi régulier,
- la formation continue des intervenants,
- un relevé annuel d'activité.

Entre 1997 et 2006, les personnes se plaignant de troubles mnésiques ont été adressées au CMRR dans 45% des cas par un médecin généraliste et dans 37% des cas par un médecin spécialiste. Moins de 20% des personnes consultaient directement au CMRR. Par ailleurs, la proportion de patients directement adressés par un médecin spécialiste était significativement plus élevée en CMRR qu'en consultation mémoire (27%,  $p < 0.05$ ) (CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007).

Lors de la première consultation, qui dure environ 45 minutes, sont réalisés successivement : un examen neurologique et neuropsychologique par un neurologue ainsi qu'un entretien psychiatrique par un psychiatre si nécessaire.

Selon les cas, une hospitalisation de jour (HDJ) est programmée après cette première consultation. Un dossier médical, le 'TCND' (troubles cognitifs neuro-dégénératifs), est

constitué au moment de cette hospitalisation. Il recueille de manière prospective et standardisée les informations démographiques, cliniques, paracliniques (dont les données de l'imagerie cérébrale morphologique), les évaluations neuropsychologiques et orthophoniques ainsi que l'évaluation de la perte d'autonomie.

Un suivi au CMRR ou dans les consultations mémoire (dans les cas où la consultation au CMRR était une consultation de recours par exemple) est ensuite organisé. Le rythme de suivi préconisé au CMRR de Lille – Bailleul est d'une consultation tous les 6 mois dont une par an dans le cadre d'une hospitalisation de jour. En France, ce rythme de suivi diffère d'un centre mémoire à l'autre, il peut varier de 3 mois à un an comme le montre une étude de 1999 sur l'organisation des centres mémoire (Pasquier et coll. 1999). Le suivi est l'une des priorités du CMRR de Lille – Bailleul. Ce suivi est indispensable pour préciser le diagnostic et prendre en charge les cas les plus difficiles, comme les patients adressés par les autres cliniques de la région (mission de recours). D'autre part, ce suivi s'impose pour mener à bien les missions de recherche du CMRR sur la progression des pathologies et sur les essais thérapeutiques. Par ailleurs, au cours du suivi, une sensibilisation des patients à la réalisation d'un prélèvement cérébral éventuel lors du décès est réalisée selon les cas.

Lors de toutes ces visites au CMRR, il est recommandé au patient de venir accompagné d'une personne de son entourage proche. Cette démarche permet d'obtenir des informations de meilleure qualité pour ces patients souffrant de troubles de la mémoire et donc, par définition, moins fiables dans leurs réponses et qui, de plus, peuvent souffrir d'une anosognosie (méconnaissance par le malade du trouble qu'il présente). Ces accompagnateurs sont souvent l'aidant naturel du patient. Ils peuvent également être désignés comme personnes de confiance et intervenir dans la décision de faire participer ou non un patient à une étude ou à un essai thérapeutique. Ce sont eux qui alerteront en cas de décès du patient si un prélèvement de cerveau a été prévu. Dans l'ensemble, 63.6% des patients viennent ainsi accompagnés.

### **2.2.2. Caractéristiques des patients pris en charge au CMRR de Lille – Bailleul**

Les patients ayant consulté entre 1997 et 2006 étaient âgés en moyenne de 68 ans (27 % avaient moins de 60 ans, 57 % entre 60 et 79 ans et 16 % 80 ans et plus). Les consultants du CMRR étaient moins souvent des femmes (60%) que dans les autres consultations mémoire de la région (67 %,  $p < 0.05$ , données 1997-2006). Le niveau

d'éducation était plus élevé parmi les consultants du CMRR, 13 % de ces consultants ayant un niveau d'éducation supérieur contre 7 % en consultation mémoire ( $p < 0.05$ , données 1997-2006). Les consultants du CMRR parcouraient une distance plus importante depuis leur domicile que les consultants des autres consultations mémoire de la région. Ainsi, 16 % des consultants du CMRR effectuaient plus de 50 Km contre 1 % des consultants des autres centres mémoire de la région ( $p < 0.05$ , données 1997-2006) et 57 % des consultants du CMRR effectuaient moins de 20 Km pour se rendre à la consultation contre 84 % des consultants des autres centres de la région ( $p < 0.05$ , données 1997-2006).

En 2006, 14 % des patients avaient un mini mental state examination (MMSE, *cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3.1.a) inférieur à 10, 25 % un MMSE compris entre 10 et 20, et 61 % un MMSE supérieur à 20.

La répartition diagnostique des patients consultant au CMRR entre 1997 et 2006 était la suivante : 20 % de démences d'Alzheimer, 16 % de démences mixtes, 9 % de démences vasculaires, 5 % de démences fronto-temporales, 6 % de démences à corps de Lewy et 2 % d'autres types de démence. Vingt et un pour cent des patients avaient un diagnostic de Mild Cognitive Impairment (MCI). D'autres diagnostics étaient posés dans 21 % des cas, dont 8 % pour des troubles psychiatriques. Cette répartition diagnostique différait de celle des autres centres mémoire de la région qui avaient en particulier une proportion de maladies d'Alzheimer plus élevée (33 % dans les autres consultations mémoire de la région,  $p < 0.05$ , données 1997-2006) et une proportion de démences plus rares moins importante (par exemple, démences fronto-temporales : 1% dans les autres consultations mémoire de la région,  $p < 0.05$ , données 1997-2006) (CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007).

Les patients déments ont été revus en moyenne tous les 6 mois. En 2006, les patients étaient suivis depuis moins d'un an dans 24 % des cas, entre 1 et 5 ans dans 58 % des cas et depuis plus de 5 ans dans 18 % des cas (CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007).

Une étude ancillaire à partir d'un échantillon de 434 patients consécutifs de la file active de 2005 a permis de décrire plus précisément les données du suivi (CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007). A un an, les patients restaient suivis par le CMRR dans 67 % des cas. Ce suivi concernait 75 % des déments. Quand ils n'étaient plus suivis par le CMRR, les patients restaient néanmoins suivis dans 16 % des cas, soit par une 'consultation mémoire', soit par un médecin libéral. Tous les patients décédés (2.5 % des cas)

avaient un diagnostic de démence. Certains patients (1 %), tous déments, étaient entrés en institution. Enfin, moins de 1 % des patients ne souhaitent plus être suivis et 13 % des patients étaient perdus de vue (8.5 % des déments). Depuis, une procédure particulière a été mise en place pour prendre des nouvelles de tous les patients s'ils n'ont pas été revus ou si le CMRR n'a pas reçu de nouvelles de tous les patients depuis plus d'un an. Ainsi, à un an, actuellement, le CMRR n'a que 2 patients perdus de vue de la file active de l'année précédente.

### **2.2.3. Données informatisées à partir des dossiers cliniques**

A partir de 1992, l'informatisation de certaines données cliniques issues du dossier médical s'est mise en place, permettant la réalisation d'études cliniques longitudinales. Cette informatisation s'est initialement imposée pour avoir un recueil des activités du centre et permettre une recherche plus facile des informations concernant les patients pris en charge (caractéristiques démographiques, diagnostiques, médicales, environnementales, pathologies associées...). Elle est également utilisée dans le but d'identifier des patients susceptibles d'entrer dans des études (soit cliniques, soit pharmacologiques, soit d'imagerie...). En fonction des études et des besoins du CMRR, cette base évolue au cours du temps, avec l'ajout ou la modification du recueil de certaines variables.

#### **2.2.3.1. Résultats des évaluations des fonctions cognitives et exécutives**

Parmi les tests neuropsychologiques réalisés au CMRR de Lille – Bailleul, sont informatisés : le MMSE, l'échelle de démence de Mattis (dementia rating scale ou DRS), l'échelle de dyscomportement frontal, l'échelle clinique de démence (clinical dementia rating scale ou CDR), le test des 5 mots de Dubois (T5M) et l'échelle 'Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life' (ADCS-ADL). Ces trois dernières échelles sont informatisées depuis 2005.

Les fonctions cognitives des patients sont quasiment toujours évaluées par le MMSE lors d'une consultation classique ou lors d'une hospitalisation de jour. Selon les troubles des fonctions cognitives suspectés, d'autres tests peuvent être réalisés en consultation classique, tels que l'échelle de dyscomportement frontal ou le T5M.

Les autres échelles sont en général réalisées lors d'une HDJ. L'échelle de Mattis est réalisée par un neuropsychologue au moment de l'HDJ ou éventuellement lors d'une consultation spécialisée programmée à cet effet. Le neuropsychologue réalise alors dans le même temps une batterie de test neuropsychologiques (tests de mémoire de travail,

épisode et sémantique, de langage, de gnosies visuelles, de calcul, de praxies gestuelles, d'aptitudes visuoconstructives, de fonctions exécutives et d'attention) (Le Rhun et coll. 2005). Les résultats de cette batterie de tests sont informatisés en texte libre dans un courrier établi par le neuropsychologue. A Lille, l'échelle CDR est réalisée uniquement lors de l'HDJ. Enfin, l'échelle ADCS-ADL est réalisée uniquement lorsqu'un informant est présent au moment d'une HDJ.

#### ***a. Le mini mental state examination (MMSE)***

Le MMSE est un test qui évalue les fonctions cognitives globales en une dizaine de minutes. Il est noté de 0 à 30 et explore l'orientation temporo-spatiale, l'apprentissage et l'enregistrement des informations, l'attention, les capacités de calcul mental, le rappel et la rétention mnésique, le langage et les aptitudes visuoconstructives (Folstein et coll. 1975). La version française du test, établie par le groupe de recherche et d'évaluations cognitives (GRECO), est recommandée en France pour le dépistage des démences (Petit et coll. 1998).

Quels que soient l'âge et le niveau socioculturel, un score inférieur à 24 est considéré comme indicateur d'une altération des fonctions cognitives (Tombaugh & McIntyre 1992). En prenant ce seuil, la sensibilité et la spécificité du MMSE pour le diagnostic de démence (critères du DSM-III), sont respectivement de 63 % et 89 % (McDowell et coll. 1997). Ces chiffres indiquent par conséquent qu'en choisissant ce seuil, le nombre de faux négatifs et de faux positifs est important. Ainsi, des patients de haut niveau socioculturel peuvent être déments, même avec un MMSE à 29 et des patients de faible niveau socioculturel seront non déments malgré un MMSE à 19. Le MMSE est également utilisé pour suivre le déclin cognitif des sujets présentant une démence. La démence est considérée comme légère lorsque le score de MMSE est entre 20 et 30, modérée pour un score compris entre 10 et 20 et sévère lorsque le score est inférieur à 10 (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé 2000).

#### ***b. La dementia rating scale (DRS) ou échelle de démence de Mattis***

L'échelle de démence de Mattis teste les fonctions cognitives globales et plus précisément l'attention, la construction de figures géométriques, la mémoire, l'initiation verbale et motrice et la conceptualisation. L'évaluation est notée sur 144 points. Un score inférieur à 130 est considéré comme anormal (Mattis 1988). L'âge et le niveau d'éducation influencent le résultat lors de la passation de cette échelle (Chan et coll. 2001). Son administration nécessite une certaine expertise et dure de 20 à 45 minutes.

### ***c. L'échelle de dyscomportement frontal***

L'échelle de dyscomportement frontal permet d'analyser 4 rubriques : les troubles du contrôle de soi, la négligence physique, les troubles de l'humeur et les manifestations d'une baisse d'intérêt (Lebert et coll. 1998). Elle permet d'évaluer les troubles frontaux et est utilisée pour le diagnostic de la démence fronto-temporale chez des patients à un stade léger de démence (MMSE >18) et pour le suivi de patients ayant une démence fronto-temporale (Lebert et coll. 1998). Le score, noté sur 4 points, est déterminé grâce à l'aide de l'entourage. Un score supérieur ou égal à 3/4 est très évocateur de démence fronto-temporale chez des patients ayant un MMSE  $\geq$  18.

### ***d. La clinical dementia rating scale (CDR)***

La CDR est une échelle clinique d'évaluation des fonctions cognitives globales permettant de noter la sévérité de la démence sur une échelle de 0 à 3 (Hughes et coll. 1982). Six domaines sont évalués : la mémoire, l'orientation, le jugement et la résolution de problèmes, la position dans la communauté, le foyer, les passe-temps et l'hygiène personnelle. Un score global de 0 révèle une absence de retentissement sur les fonctions cognitives, un score de 0.5, une démence très légère ou un trouble cognitif léger (mild cognitive impairment), un score de 1, une démence légère, un score de 2, une démence modérée et un score de 3, une démence sévère.

### ***e. Le test des 5 mots de Dubois***

Le test des 5 mots de Dubois est une épreuve de mémoire verbale sérielle avec indiçage à l'encodage et au rappel (Dubois et coll. 2002). Il s'agit d'une version simplifiée du test de Grober et Buschke (Grober et coll. 1988). L'apprentissage de cinq mots qui ne se ressemblent pas et appartiennent à des catégories différentes permet d'estimer les processus d'encodage, de récupération volontaire (rappel libre) et d'indiçage (rappel indicé). Le test est normal en cas de rappel total égal à 10. Il permet ainsi de repérer le syndrome amnésique hippocampique spécifique de la maladie d'Alzheimer.

***f. L'échelle Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life (ADCS-ADL)***

L'échelle ADCS-ADL mesure les capacités de réalisation des activités de la vie quotidienne, telles que faire sa toilette, s'habiller, se laver, manger, allumer la lumière, téléphoner, faire ses courses...Le test est noté de 0 (restriction sévère) à 78 points (aucune restriction) (Galasko B et coll. 1997).

**2.2.3.2. Diagnostic**

Le diagnostic de chaque patient est établi lors de réunions de synthèse pluridisciplinaires après la première hospitalisation de jour. L'ensemble du bilan standardisé est utilisé pour établir ce diagnostic, y compris les résultats des examens d'imagerie cérébrale morphologique. Le diagnostic peut être précisé ou revu selon les données de suivi du patient (lorsque des données d'examens complémentaires ne sont pas encore connues au moment de la réunion ou en cas d'atypie de la progression clinique par exemple).

Au CMRR de Lille – Bailleul, les critères diagnostiques des pathologies les plus fréquemment prises en charge sont :

- les critères de démences du DSM-IV pour le diagnostic de démence (American Psychiatric Association 1994),
- les critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer (McKhann et coll. 1984) et leur révision proposée en 2007 (Dubois et coll. 2007),
- les critères du NINCDS – ADRDA avec l'association de lésions vasculaires contribuant à l'altération des fonctions cognitives pour le diagnostic de démence mixte,
- les critères du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) pour le diagnostic de démence vasculaire (DV) (Roman et coll. 1993),
- les critères du Lund and Manchester Groups pour le diagnostic de démence fronto-temporale (The Lund and Manchester Groups 1994),

- les critères du Consortium on dementia with Lewy Bodies International Workshop pour le diagnostic des démences à corps de Lewy (McKeith et coll. 2005),
- les critères de Petersen pour le diagnostic de Mild Cognitive Impairment (Petersen 2004).

La confirmation diagnostique ne peut être obtenue qu'après réalisation d'un examen cérébral neuropathologique lors d'une autopsie. Au CMRR de Lille – Bailleul, le taux moyen d'autopsie est de 13.2 % des décès annuels depuis 1993. Le diagnostic clinique était confirmé pour 30 patients sur 32 ayant une maladie d'Alzheimer et pour 14 patients sur 15 ayant une 'MA avec MCV'. Seuls 3 patients ayant une démence vasculaire ont bénéficié d'un examen neuropathologique qui a confirmé le diagnostic. Les démences à corps de Lewy ont été confirmées dans 5 cas sur 5 lorsqu'elles étaient pures et dans 7 cas sur 10 lorsqu'elles étaient associées à une maladie d'Alzheimer. Enfin, l'examen anatomopathologique a confirmé une dégénérescence fronto-temporale dans 23 cas sur 26.

### **2.2.3.3. Facteurs pronostiques des démences**

#### ***a. Facteurs vasculaires***

Les démences ayant des facteurs pronostiques vasculaires (*cf.* 3<sup>ème</sup> partie, § 2), il est donc important de pouvoir les prendre en compte dans les études s'intéressant à la progression de ces démences. Au CMRR de Lille – Bailleul, certains facteurs vasculaires sont systématiquement informatisés :

- l'hypertension artérielle, définie comme la prise d'un traitement antihypertenseur ou une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg ou supérieure à 130/90 mmHg chez les patients diabétiques, comme cela est recommandé par l'American Diabetes Association et le Joint National Committee (Arauz-Pacheco et coll. 2003; Chobanian et coll. 2003) mesurée au moins lors de deux examens séparés,
- le diabète, défini par la prise d'un traitement antidiabétique ou une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l lors de deux examens séparés,
- l'hypercholestérolémie, définie par la prise d'un traitement hypolipémiant ou une cholestérolémie totale supérieure à 5.93 mmol/l,
- les antécédents personnels et familiaux de pathologies cardio-vasculaires, renseignées lors de l'interrogatoire.

### ***b. Autres facteurs pronostiques***

Le sexe et l'âge du patient au moment de la première consultation et des premiers symptômes sont systématiquement informatisés.

Le niveau d'éducation est évalué de manière qualitative selon le nombre d'années de scolarisation : bas (moins de 8 ans), intermédiaire (de 9 à 12 ans) et supérieur (plus de 12 ans).

Les antécédents personnels de maladies, notamment neurologiques et psychiatriques ainsi que les antécédents familiaux de démence, de maladies neurologiques et psychiatriques sont également informatisés.

#### **2.2.3.4. Autres données informatisées**

Les traitements symptomatiques des démences sont informatisés tout au long du suivi.

Le lieu et le mode de vie sont également recueillis. Cette variable permet notamment l'analyse de l'institutionnalisation (type et date renseignés).

Lorsqu'un décès survient, des informations concernant la date et les causes du décès sont obtenues auprès de la famille ou du médecin traitant.

Pour les sujets perdus de vue, des études ancillaires sont régulièrement réalisées à partir de cette base dans le but d'avoir au moins des nouvelles sur d'éventuels décès ou institutionnalisation des patients.

### 3. Pathologies prises en charge dans les CMRR

Le trouble cognitif léger, également appelé MCI (mild cognitive impairment) et les démences représentent près de 90% des motifs de consultation en CMRR (cf. 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.2).

#### 3.1. *Le mild cognitive impairment (MCI)*

Le concept de MCI, terme qui n'a pas de bonne traduction française, est un concept récent dont la définition évolue encore. Il a initialement été développé par Petersen à la fin des années 1990 et fait référence à des sujets âgés ayant des troubles cognitifs modérés, considérés comme pathologiques même si le sujet ne présente pas encore de démence (Petersen et coll. 1997). Ce concept a pour objectif de repérer un groupe de sujets à risque élevé d'évolution vers la démence (Petersen et coll. 2001). A plus long terme, repérer les sujets à haut risque pourrait permettre des stratégies d'intervention précoce dans le but de ralentir l'évolution et de permettre à ces sujets de rester autonomes le plus longtemps possible.

Les critères cliniques définis par Petersen en 1997 associent une plainte de la mémoire, un trouble objectif de mémoire, l'absence d'autre trouble cognitif ou de retentissement sur la vie quotidienne, un fonctionnement cognitif général normal et une absence de démence (Petersen et coll. 1997).

Différentes réunions de consensus ont ensuite modifié ces derniers critères. Les dernières recommandations pour définir le MCI sont (Petersen & Morris 2005; Winblad et coll. 2004) :

- une plainte cognitive émanant du patient ou de l'entourage,
- un déclin des performances cognitives ou fonctionnelles par rapport à des capacités antérieures signalées par le patient ou l'entourage,
- des troubles cognitifs objectivés par l'évaluation clinique : altération de la mémoire ou d'une autre sphère cognitive,
- une altération cognitive n'ayant pas de retentissement sur la vie quotidienne (le sujet peut signaler des difficultés concernant les activités complexes de la vie quotidienne),
- une absence de démence.

Un classement de quatre profils évolutifs de MCI (Petersen 2004) a dans le même temps été défini :

- le Amnestic – MCI single domain, avec une plainte et un trouble objectif de mémoire.
- le Amnestic – MCI multiple domain. Plusieurs domaines sont altérés avec une plainte mnésique.

Ces deux sous-types évolueraient préférentiellement vers une démence de type Alzheimer (Petersen & Morris 2005).

- Le Non-amnestic MCI single domain, avec une plainte et un trouble concernant une autre fonction cognitive (langage, fonctions exécutives ou praxies...). L'évolution se ferait plutôt vers une démence de type non-Alzheimer (Petersen & Morris 2005).
- Le Non-amnestic MCI multiple domain. Plusieurs domaines sont altérés sans plainte mnésique. Ce sous-type peut évoluer vers une démence de type non-Alzheimer, en particulier une démence vasculaire, ou encore représenter une modalité de vieillissement cognitif normal (Petersen & Morris 2005).

Les personnes ayant un MCI peuvent avoir un état cognitif stable, s'améliorer ou évoluer vers une démence de type Alzheimer, vasculaire ou mixte (Ritchie et coll. 2001).

## **3.2. Les démences**

### **3.2.1. Définition**

La démence est un syndrome de détérioration cognitive acquise, chronique et progressive du fonctionnement intellectuel (mémoire, langage, attention, jugement, capacité de raisonnement et du geste) qui compromet les facultés d'adaptation de l'individu à son environnement, conduisant à une perte d'autonomie (Qiu et coll. 2007).

Dans la perspective d'études épidémiologiques et de développements thérapeutiques, des critères diagnostiques précis ont été proposés par l'American Psychiatric Association. Ces critères sont les plus souvent retrouvés dans les études. Parmi les autres critères les plus utilisés figurent ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

#### **3.2.1.1. Les critères de démence de l'American Psychiatric Association**

Au début des années 1950, l'American Psychiatric Association a mis au point une nomenclature des troubles mentaux – le « Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders » (DSM) – qui est régulièrement réactualisée. Les versions éditées depuis la troisième révision de la classification ont été construites afin de faciliter la reproductibilité des études. Actuellement, la version la plus souvent utilisée en recherche pour le diagnostic des démences est la quatrième version (DSM-IV) (American Psychiatric Association 1994). Même si on retrouve encore dans la littérature pour le diagnostic des démences, des références à la troisième version révisée du DSM (DSM-III-R), celle-ci n'est plus utilisée dans les travaux actuels (American Psychiatric Association 1987). Enfin, une révision mineure du DSM-IV, publiée en 2000 (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association 2000), n'a pas apporté de modification à la définition de la démence.

Les modifications apportées par le DSM-IV par rapport au DSM-III-R ont traduit une volonté de limiter les critères de diagnostic aux éléments directement contrôlables par l'examineur en rejetant ceux qui reposaient sur des informations fournies par l'entourage. Les notions de jugement et de modifications de la personnalité ont ainsi été supprimées de la définition. L'altération de la pensée abstraite est incluse dans le cadre plus large de l'altération des fonctions dites exécutives. Une précision importante apparaît à propos du retentissement sur la vie quotidienne : pour éliminer les différences d'activité entre les sujets, le retentissement doit représenter un déclin par rapport aux activités antérieures.

La définition de la démence est la suivante :

- A. Développement d'un déficit cognitif multiple comprenant à la fois :
  1. un déficit mnésique (difficulté à enregistrer les informations nouvelles ou à restituer les informations précédemment acquises) ;
  2. la détérioration d'une des fonctions suivantes : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie) et perception (agnosie), fonctionnement exécutif (planification, organisation, réalisation de séquences, abstraction).
- B. Les déficits cognitifs dans les critères A1 et A2 entraînent un déficit significatif dans le fonctionnement professionnel ou social et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement lors d'un état confusionnel.
- D. Les perturbations ne sont pas expliquées par un autre trouble mental tel qu'un épisode dépressif majeur ou une schizophrénie.

La présence de ces quatre critères est nécessaire pour pouvoir porter le diagnostic de démence.

### **3.2.1.2. Les critères de démence de l'Organisation Mondiale de la Santé.**

Dans la 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) de l'OMS (World Health Organization 1992), la démence est définie par :

G1. Un déclin mnésique ainsi que d'autres fonctions cognitives (jugement et pensée). La détérioration par rapport aux capacités antérieures doit être établie et ces symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois.

G2. Une préservation de la conscience de l'environnement (absence d'obnubilation par ex.) pendant une période de temps suffisante pour permettre une mise en évidence sans équivoque des symptômes du critère G1. Lorsqu'il existe un épisode confusionnel surajouté, le diagnostic de démence doit être différé.

G3. Un déclin dans le contrôle émotionnel ou la motivation ou une modification dans le comportement social manifesté par au moins un des signes suivants : labilité émotionnelle, apathie, grossièreté du comportement social.

La présence de ces trois critères est nécessaire pour pouvoir porter le diagnostic de démence.

### **3.2.2. Les différents types de démences**

La maladie d'Alzheimer représenterait aujourd'hui de 50 % à 70 % des cas de démence dans les pays occidentalisés (Qiu et coll. 2007). En France, les données de la cohorte PAQUID estimaient à 80 % la part des démences de type Alzheimer parmi l'ensemble des démences (Ramaroson et coll. 2003). La prévalence de la démence vasculaire est comprise entre 0 % et 85 % selon les études et les populations et celle de la démence mixte entre 2 % et 56 % (Jellinger & Attems 2005; Jellinger & Attems 2007; Qiu et coll. 2007).

Parmi les autres causes de démence, les plus fréquentes sont les démences à corps de Lewy et les démences fronto-temporales. Les démences à corps de Lewy seraient responsables de 20 % des cas de démence chez le sujet âgé de plus de 65 ans et seraient la seconde cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer (Meyniel & Damier 2007; Morris 2005). La démence fronto-temporale représenterait de 10 % à 20 % des cas de démences non-Alzheimer (Le, I & Dubois 2007).

Dans la suite de ce travail, nous focaliserons notre propos sur la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires et mixtes.

### 3.2.2.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du cerveau, associant des troubles de la mémoire, des troubles cognitifs ou du comportement retentissant sur la vie quotidienne du malade.

Elle est caractérisée par des lésions histologiques (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.1.a.ii) associant des plaques séniles (pathologie A $\beta$ ), des dégénérescences neurofibrillaires (pathologie tau) et une atrophie cérébrale. Ces lésions ne sont cependant pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer puisqu'elles peuvent être observées au cours du vieillissement normal (Giannakopoulos et coll. 1994; Sparks et coll. 1993) ainsi que dans certaines autres démences telles que la démence à corps de Lewy ou la paralysie supra-nucléaire progressive (Hauw et coll. 1990; Ince et coll. 1991). Leur association aurait en revanche un effet synergique et provoquerait le processus dégénératif du système nerveux central décrit dans la maladie d'Alzheimer. Ces lésions, identifiables uniquement lors de l'examen neuropathologique du cerveau d'un patient, sont les seuls éléments qui – confrontés aux données cliniques – permettent d'établir le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer.

Le plus souvent, la maladie d'Alzheimer se déclare après 65 ans dans des formes dites « sporadiques ». Il existe des formes à début plus précoce. Dans 1% des cas, la maladie d'Alzheimer se transmet selon un mode autosomique dominant (Morris 2005). Pour ces formes familiales, ayant le plus souvent un âge de début précoce (autour de 35 ans), entre 1991 et 1995 des mutations génétiques ont été identifiées sur le gène APP (chromosome 21), les gènes préséniline 1 (PS1 sur le chromosome 14) et préséniline 2 (PS2 sur le chromosome 1) (Goate et coll. 1991; Kang et coll. 1987; Sherrington et coll. 1995; Sherrington et coll. 1996). Les mutations du gène PS2 sont associées à des formes familiales de maladie d'Alzheimer d'âge de survenue plus tardif (entre 40 et 70 ans) que les mutations du gène PS1. Néanmoins, les gènes impliqués dans les formes à hérédité mendélienne demeurent inconnus dans au moins 10 % des cas (Lambert & Amouyel 2007). Les formes « sporadiques » sont les plus fréquentes (99% des cas), et ne se transmettent pas selon les lois de l'hérédité mendélienne. Toutefois, ces formes présentent un important déterminisme génétique qui a été estimé à 50 % dans une récente étude de jumeaux (Gatz et coll. 2006). Ces formes de maladie d'Alzheimer sont multifactorielles, c'est à dire que la survenue de la maladie est le résultat de l'interaction entre des facteurs environnementaux et des facteurs de susceptibilité génétique dont l'effet individuel est faible mais dont l'impact sur la population est important du fait de leur fréquence élevée. Dans la maladie d'Alzheimer, un seul facteur de susceptibilité

génétique a été identifié à ce jour, l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (Strittmatter & Roses 1996). Il n'expliquerait cependant pas tout le déterminisme génétique de ces formes multifactorielles.

Les caractéristiques cliniques et histologiques des formes familiales et sporadiques sont similaires, en dehors de l'âge de survenue plus précoce et de la progression plus rapide de la maladie dans les formes familiales (Duara et coll. 1993; Farrer et coll. 1995).

### ***a. Caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer***

#### **i. Macroscopie**

Des modifications cérébrales macroscopiques telles que l'atrophie sont décrites dans la maladie d'Alzheimer (Blennow et coll. 2006). Cette atrophie n'est pas homogène, concernant d'abord la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal (Duyckaerts & Dickson 2003). L'atrophie du cortex est décrite également au sein de la substance blanche (Duyckaerts et coll. 1985). La perte de volume du cortex est associée à une dilatation souvent modérée des ventricules. De nombreuses études ont montré que la mesure de l'atrophie hippocampique permettait de distinguer avec une exactitude de 80 à 90 % les personnes ayant une maladie d'Alzheimer des personnes n'ayant pas de démence (Blennow et coll. 2006). Cependant, l'atrophie hippocampique est décrite également dans d'autres démences, telles que les démences fronto-temporales et les démences vasculaires (Blennow et coll. 2006).

#### **ii. Microscopie**

##### **▪ La dégénérescence neurofibrillaire**

La « dégénérescence neurofibrillaire » (DNF) correspond à un conglomérat de paires de filaments hélicoïdaux dans les corps cellulaires et les extensions neuritiques des neurones en dégénérescence (Binder et coll. 2005). Ces filaments sont constitués d'une forme anormalement phosphorylée de la protéine tau. La protéine tau normalement phosphorylée joue un rôle dans le transport axonal et dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules, constituants importants du cytosquelette cellulaire. En quantité excessive, la protéine tau anormalement phosphorylée peut perturber le fonctionnement des neurones et entraîner leur destruction. La DNF n'est pas distribuée au hasard et suit les voies de

connexion intracorticales, en passant par la formation hippocampique vers le cortex temporal puis les aires corticales associatives, et dans les cas les plus sévères, vers les régions primaires motrices et sensitives. Le nombre de DNF serait associé à de plus faibles performances cognitives (Snowdon et coll. 1997) et aggraverait le déclin des fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer (Thind & Sabbagh 2007). Cependant, la DNF a été retrouvée dans d'autres démences : les démences fronto-temporales et la maladie de Pick par exemple, et en quantité modérée dans la région hippocampique de cerveaux de personnes âgées non démentes (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) 2001).

- Le dépôt de peptide  $A\beta$  : les plaques séniles et l'angiopathie amyloïde

Les plaques séniles sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde. Cette substance amyloïde est constituée d'amas de filaments d'un polypeptide de 40 à 42 acides aminés, le peptide  $A\beta$  ( $A\beta$ ). Ce peptide provient du clivage anormal, par une voie amyloïdogénique, d'une glycoprotéine ubiquitaire transmembranaire appelée « Protéine précurseur de l'amyloïde ou Amyloid Precursor Protein » ( $A\beta$ PP). L' $A\beta$ PP peut en effet être clivée de 2 façons (figure 1) :

1. Soit en utilisant la voie non-amyloïdogénique qui consiste en deux clivages par l' $\alpha$ -sécrétase et la  $\gamma$ -sécrétase, avec comme résultat la production du peptide P3, essentiel pour la plasticité neuronale.
2. Soit en utilisant la voie amyloïdogénique qui consiste en deux clivages par la  $\beta$ -sécrétase et par la  $\gamma$ -sécrétase. Celles-ci vont cliver respectivement les parties N-terminale et C-terminale de la  $A\beta$ PP pour produire le peptide  $A\beta$ . Plusieurs mutations retrouvées dans les gènes codant  $A\beta$ PP, PS1 et PS2 affectent le clivage  $\gamma$ -sécrétase, ayant pour effet de produire des peptides  $A\beta$  légèrement plus longs (peptide  $A\beta$ 42 composé de 42 AA) que les peptides  $A\beta$  générés par l' $A\beta$ PP non mutée (peptide  $A\beta$  40 composé de 40 AA) (Scheuner et coll. 1996).

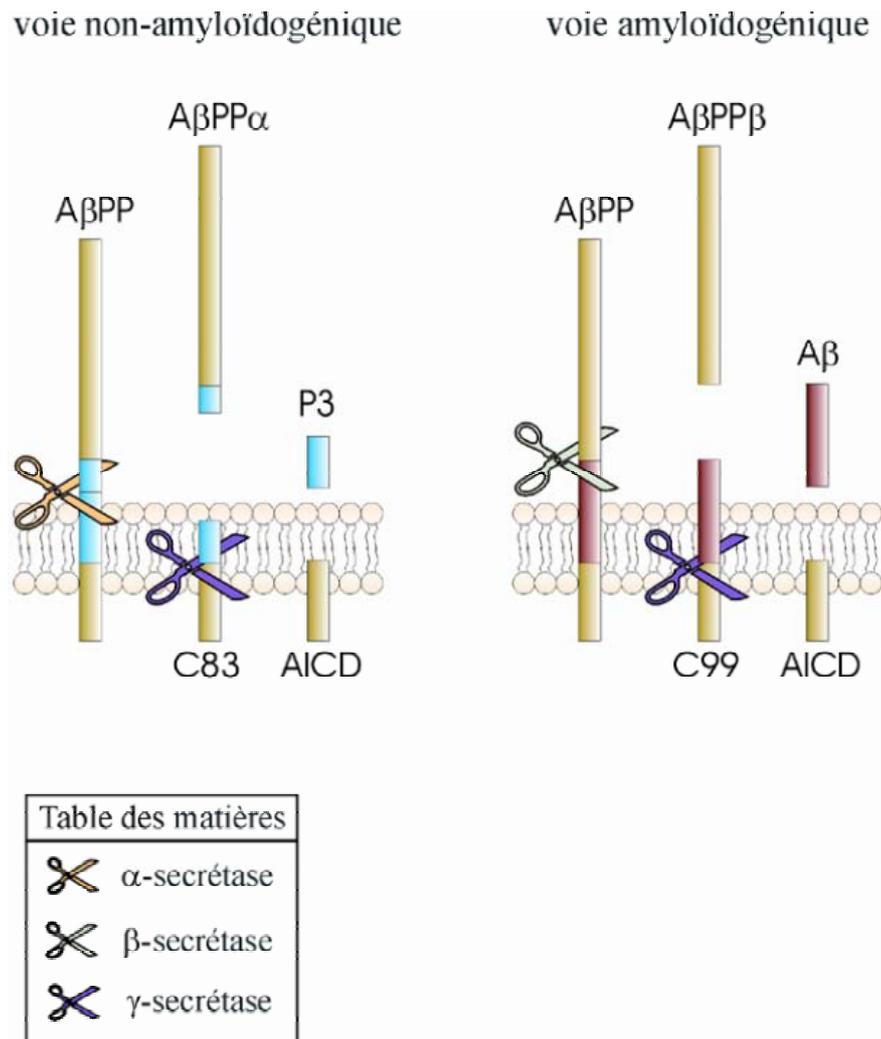


Figure 1 : métabolisme de l'AβPP et génération des peptides Aβ (Hebert 2003).

Les formes Aβ 40 et Aβ 42 sont retrouvées au niveau des plaques séniles. Cependant, la forme Aβ 42 a une plus forte tendance à s'auto-agréger que la forme Aβ 40, favorisant l'apparition des plaques amyloïdes (Kim & Hecht 2006). Cette plus forte propension à s'auto-agréger pourrait s'expliquer par les propriétés hydrophobes des résidus en position 41 et 42 du peptide (Kim & Hecht 2006). Même si les plaques séniles ont pu être observées au cours du vieillissement normal (Davis et coll. 1999; Hof et coll. 1996; Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) 2001), leur quantité est plus importante chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer. La quantité de peptide Aβ (sous ses deux formes) serait par ailleurs corrélée au déclin cognitif (Naslund et coll. 2000).

Le peptide Aβ se dépose également dans les media des artérioles et des capillaires formant l'angiopathie amyloïde. Elle provoque de petites hémorragies cortico-sous-corticales

et surtout des hémorragies lobaires, associées à des petits infarctus corticaux. L'angiopathie amyloïde est plus souvent retrouvée en association avec les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. L'angiopathie amyloïde n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer, puisqu'elle constitue une lésion décrite aussi bien dans la maladie d'Alzheimer (Greenberg 1998) que dans la démence vasculaire (Vinters 2001) ou chez des sujets non déments (Attems et coll. 2007). L'angiopathie amyloïde serait un facteur de risque de déclin cognitif dans des populations de sujets âgés, indépendamment de la maladie d'Alzheimer (Attems et coll. 2007; Greenberg et coll. 2004).

- L'hypothèse de la cascade amyloïde

Il existe dans la littérature un débat sur la lésion à l'origine de la maladie d'Alzheimer. Jusque récemment, deux « écoles » s'affrontaient : les « amyloïdistes » qui prônaient que la maladie débutait par l'apparition des plaques séniles favorisant l'apparition des autres lésions dont les DNF ; les « tauistes » qui arguaient le contraire. Les mutations identifiées dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer ont permis de faire avancer le débat et les connaissances. En effet, ces mutations (sur les gènes de l'APP, de PS1 et de PS2) sont toutes associées à une augmentation de production de peptide  $\beta$ -amyloïde. Ces constatations ont permis d'imposer l'hypothèse de la cascade amyloïde de Hardy qui constitue la théorie étiopathogénique de la maladie d'Alzheimer la plus consensuelle aujourd'hui, même si elle fait encore l'objet de débats (Blennow et coll. 2006). Elle implique l'accumulation anormale de peptides  $A\beta$  comme premier événement conduisant à la neurodégénérescence puis à la démence. Ensuite, toute la cascade étiopathogénique suivrait :  $A\beta$  serait le neurotoxique et provoquerait ainsi une accumulation de fibrilles de protéine tau, c'est-à-dire la dégénérescence neurofibrillaire (Hardy & Higgins 1992). La plupart des approches thérapeutiques actuellement développées le sont à partir de cette hypothèse.

### ***b. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer***

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur des critères cliniques et neuropathologiques. Les signes cliniques évocateurs de la maladie débutante sont des troubles de la mémoire des faits récents. L'évolution des troubles avec l'apparition d'autres symptômes comme les troubles du langage, des praxies et des gnosies suggèrent une maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de certitude n'est possible qu'après le décès du patient, grâce à l'étude anatomopathologique du cerveau.

Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux du « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) » (McKhann et coll. 1984) et ceux du « diagnostic and statistical manual of mental disorders », 4ème version (DSM-IV) (American Psychiatric Association 1994).

#### **i. Critères du NINCDS – ADRDA**

Ces critères, établis en 1984 par le groupe de travail NINCDS – ADRDA, permettent d'aboutir à un diagnostic possible, probable ou certain de la maladie d'Alzheimer. Ces critères se basent sur des données cliniques et d'imagerie morphologique cérébrale (scanner ou imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)). Ce dernier examen est important pour éliminer certains diagnostics différentiels (tels que celui de tumeurs), rechercher la présence et la localisation de lésions vasculaires et d'atrophie cérébrale. La présence d'atrophie cérébrale est un élément majeur contribuant au diagnostic de maladie d'Alzheimer probable.

##### **▪ Maladie d'Alzheimer probable**

Les données permettant de poser ce diagnostic sont :

- l'établissement du syndrome démentiel selon les données cliniques,
- un déficit d'au moins deux fonctions cognitives,
- l'altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives,
- l'absence de trouble de la conscience,
- la survenue des symptômes entre 40 et 90 ans et le plus souvent après 65 ans,
- et l'absence de désordres systémiques ou d'autres maladies cérébrales pouvant être rendus responsables des troubles.

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

- l'apparition progressive d'aphasie, d'apraxie ou d'agnosie,
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement,
- une histoire familiale de troubles similaires,
- une atrophie cérébrale progressant sur plusieurs examens au scanner ou à l'IRM et un électroencéphalogramme normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes.

D'autres caractéristiques cliniques sont compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes. Ces caractéristiques sont l'existence de périodes de stabilisation de la maladie, l'association de symptômes de dépression, d'insomnie, d'accès d'agitation verbale ou comportementale, de troubles sexuels, d'incontinence, de perte de poids, des troubles de la marche, des myoclonies et la normalité du scanner cérébral.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer devient incertain en cas :

- d'apparition brutale des symptômes,
- de la présence d'un déficit neurologique focal
- ou de la survenue de crises convulsives ou de troubles de la marche en début de maladie.

#### ▪ Maladie d'Alzheimer possible

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible est porté (1) sur la base du syndrome démentiel et en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou systémiques susceptibles de causer une démence, (2) en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie, (3) en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de causer un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de la démence. Ce diagnostic peut être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

#### ▪ Maladie d'Alzheimer certaine

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

Une version révisée de ces critères, intégrant les résultats de nouveaux examens a été proposée en août 2007 (Dubois et coll. 2007). Ainsi, la présence d'une atrophie au sein du lobe temporal médian objectivée en IRM structurale, d'une diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales objectivée par la neuroimagerie par émission de positons (PET-scan) et de marqueurs anormaux dans le liquide cérébro-spinal (faible concentration de protéine A $\beta$  42, concentration élevée de protéine tau ou de protéine tau anormalement phosphorylée) sont autant de résultats d'examens proposés pour l'établissement de cette nouvelle version. Il s'agit d'examens qui toutefois ne sont pas actuellement accessibles en routine ou à grande échelle.

## ii. Critères du DSM-IV

Les patients doivent tout d'abord répondre aux critères de démences du DSM-IV (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.1.1). L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin continu.

De plus, les déficits cognitifs doivent ne pas être dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central pouvant entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale).
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH).
3. à des affections induites par une substance.

## c. *Prise en charge de la maladie d'Alzheimer*

Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapies curative ou préventive de la maladie d'Alzheimer. Les traitements actuels visent à améliorer ou à retarder les symptômes cognitifs, à ralentir la perte d'autonomie et à améliorer l'adaptation à la vie quotidienne (Hogan DB, Alzheimer's dementia, 2007).

### i. **Prise en charge médicamenteuse**

Les médicaments prescrits dans la maladie d'Alzheimer ont le plus souvent une action sur le système cholinergique, qui est le plus précocement atteint.

Les premières molécules mises sur le marché, en 1994, sont les anticholinestérasiques (IACHÉ). Ces molécules permettent une augmentation du taux d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique, entraînant une stimulation des récepteurs nicotiques et muscariniques. Plusieurs molécules sont aujourd'hui commercialisées en France : le donépil (ARICEPT<sup>®</sup>), la rivastigmine (EXELON<sup>®</sup>) et la galantamine (REMINYL<sup>®</sup>). Ces trois molécules sont indiquées dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères (MMSE compris entre 10 et 26). La prescription initiale d'un IACHÉ doit être effectuée par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer, c'est à dire un neurologue, un gériatre ou un psychiatre. Le renouvellement peut ensuite être assuré pendant un an par un médecin généraliste; au terme de cette période, un médecin spécialiste doit réévaluer l'indication du traitement. De manière schématique, le traitement doit être réévalué tous les mois en début de traitement, puis tous les 6 mois pour évaluer la stabilisation des fonctions cognitives et enfin annuellement. Des essais

thérapeutiques contre placebo ont montré l'efficacité des IACHÉ (évaluée par des scores sur différentes échelles) à court terme (quelques mois à 2 ans) (Lanctot et coll. 2003). Alors que ces traitements sont a priori prescrits de manière prolongée, leur efficacité à long terme n'a pas été établie.

Un quatrième médicament, la mémantine (EBIXA<sup>®</sup>), est indiqué depuis 2002 dans le traitement de la maladie d'Alzheimer dans ses formes modérément sévères à sévères (MMSE compris entre 3 et 14) (Winblad & Poritis 1999). C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate, d'affinité modérée et potentiel-dépendant, qui empêche une trop grande stimulation de ces récepteurs par l'excès de glutamate. A court terme, il apporte une amélioration significative par rapport au placebo dans les domaines des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et de l'évaluation globale (Winblad & Poritis 1999). Les modalités de prescription de la mémantine sont identiques à celles des IACHÉ. En l'absence d'étude comparative, il est impossible aujourd'hui de situer l'apport de la mémantine par rapport aux IACHÉ. Par ailleurs, une étude a montré qu'une association de la mémantine au donépil améliorerait les performances du donépil seul (Tariot et coll. 2004).

Enfin, malgré une absence de consensus, de plus en plus d'équipes soignantes prennent en charge les facteurs de risque vasculaires de leurs patients déments.

## **ii. Prise en charge non médicamenteuse**

Une prise en charge globale, adaptée à chaque situation clinique est généralement proposée par les équipes soignantes. Elle vise le maintien de l'autonomie le plus longtemps possible. Même si l'efficacité de cette prise en charge n'a pas été démontrée, de nombreuses techniques sont proposées (Hogan et coll. 2007).

Par exemple, la stimulation cognitive globale vise à renforcer les ressources cognitives affectives et sociales restantes. La rééducation cognitive s'intéresse quant à elle exclusivement à la sphère mnésique après un bilan des déficits. Des traitements psychothérapeutiques peuvent également être indiqués (psychothérapie de groupe, groupes de parole, musicothérapie...).

Les aides à la famille sont par ailleurs des éléments très importants de la prise en charge d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Ces aides peuvent permettre de faire appel à des auxiliaires de vie, des aides ménagères, des entreprises de distribution de repas à domicile etc.

Les aidants et l'entourage familial de la personne atteinte doivent bénéficier d'un soutien psychologique.

### **3.2.2.2. La démence vasculaire**

La démence vasculaire représente la cause la plus fréquente de démences après la maladie d'Alzheimer (Lobo et coll. 2000). Elle correspond à une altération du fonctionnement cognitif imputable à des lésions cérébrales d'origine vasculaire de nature ischémique, hémorragique ou par hypoperfusion. Cependant, même si une démence vasculaire peut survenir suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), les démences consécutives à un AVC ne sont pas nécessairement des démences vasculaires. Les démences consécutives à un AVC – survenant dans un délai de 7 jours à 10 ans après l'AVC – seraient dans 39 % à 100 % des cas des démences de type vasculaire (Leys et coll. 2005). La diminution de la mortalité après un AVC observée dans les pays d'Europe de l'ouest, aux Etats-Unis et au Canada (Goldacre et coll. 2008; Sarti et coll. 2000) est ainsi susceptible de provoquer une augmentation de la prévalence de ce type de démence.

Cette entité de démence d'origine cérébrovasculaire a été décrite dans la littérature sous différentes appellations avec des définitions pouvant varier. Par exemple, Hachinski *et coll.* avaient proposé en 1974 le terme de « démence par infarctus multiple », décrivant une démence résultant de multiples AVC d'origine thromboembolique (Hachinski et coll. 1974). Hachinski et Bowler ont également proposé le concept de « déficit cognitif vasculaire » (vascular cognitive impairment) (Bowler et coll. 1999; Hachinski & Bowler 1993), excluant les suites d'un ou plusieurs AVC et mettant l'accent sur la nécessité de reconnaître précocement la possibilité d'un déclin cognitif associé à des lésions vasculaires, bien avant que le déficit n'atteigne la sévérité requise pour répondre aux critères de démence. Ce concept a évolué et le terme « vascular cognitive disorder », regroupant trois entités, a été proposé. Il englobe ainsi le « vascular cognitive impairment » (déclin cognitif d'origine vasculaire sans démence), la démence vasculaire (avec une définition de la démence basée sur un syndrome dysexécutif et non amnésique), et enfin la démence mixte en cas de processus évocateur de maladie d'Alzheimer préexistante aggravée par un AVC (O'Brien et coll. 2003; Roman et coll. 2004). Cependant, les critères diagnostiques actuels ne permettent pas une application correcte de ce concept. Le terme de « démence vasculaire » englobant les différentes démences d'origine cérébrovasculaire pouvant répondre à des processus physiopathologiques différents fait référence à (Pantoni et coll. 2002) :

- des infarctus multiples survenant à différents moments et impliquant l’occlusion de gros vaisseaux. Ils touchent les aires corticales et sous-corticales et surviennent le plus souvent chez des patients ayant des antécédents de pathologie vasculaire.
- plus rarement un infarctus unique pouvant être situé dans une zone stratégique comme le thalamus par exemple (Galasko et coll. 1994),
- des états lacunaires,
- la maladie de Binswanger, définie par une atteinte diffuse de la substance blanche,
- une hypoperfusion cérébrale, complète (secondaire à un arrêt cardiaque ou à une importante hypotension) ou partielle,
- une hémorragie cérébrale, incluant l’hématome sous-dural chronique, les séquelles d’une hémorragie sous-arachnoïdienne et les hématomes cérébraux, souvent associés à une angiopathie amyloïde cérébrale (Nagata et coll. 2007).

Plus généralement, la présence de facteurs de risque vasculaires, l’existence d’antécédents d’AVC avec présence de symptômes et de signes focaux, et une altération du fonctionnement cognitif par à coups avec des périodes de stabilisation, voire d’amélioration sont autant d’éléments cliniques évocateurs du diagnostic de démence vasculaire. L’imagerie morphologique cérébrale par scanner ou IRM représente un examen majeur pour l’établissement du diagnostic. Comme pour la maladie d’Alzheimer, le diagnostic de certitude n’est possible qu’au moment du décès du patient par l’examen neuropathologique du cerveau (Roman et coll. 1993).

### ***a. Caractéristiques neuropathologiques de la démence vasculaire***

Dans la démence vasculaire, la genèse des troubles cognitifs est la conséquence de lésions cérébrovasculaires. Plus précisément, la topographie particulière et le volume des infarctus cérébraux, la présence de lésions de la substance blanche (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.2.a.ii) ou l'angiopathie amyloïde (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.1.a.ii) affecteraient les fonctions cognitives. Cependant, les lésions cérébrovasculaires ne sont pas spécifiques de la démence vasculaire, elles sont également décrites chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer – l'existence de ces lésions changera alors le diagnostic en démence mixte (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.3) – ou chez des sujets âgés non déments (Jellinger & Attems 2003).

#### **i. Topographie et volume des infarctus cérébraux**

La bilatéralité ou le caractère diffus des lésions, le volume important des lésions et la topographie du tissu détruit sont autant d'éléments pouvant expliquer la survenue d'une démence suite à un AVC. Ainsi, une atteinte très focale des systèmes réglant la mémoire, l'attention, le raisonnement (circuit limbique ou amygdalothalamofrontal, afférences frontales d'origine sous-corticale), la lésion directe du lobe frontal (contrôlant la programmation et la surveillance des activités mentales) ou la lésion des aires associatives peuvent expliquer une démence vasculaire (Zekry et coll. 2003). Il est cependant impossible à l'heure actuelle de dresser une liste exhaustive des infarctus pouvant conduire à une démence vasculaire (Zekry et coll. 2003).

#### **ii. Anomalies de la substance blanche**

Les anomalies de la substance blanche sont le plus souvent de nature ischémique en rapport avec une microangiopathie. Ces lésions ont un terme radiologique : la leucoaraïose, et correspondent à des hypersignaux dans les séquences pondérées en T2 révélées en IRM (Pantoni & Garcia 1995).

Ces anomalies ont d'abord été décrites dans la maladie de Binswanger, où elles ont été incriminées dans la genèse de la démence (Pantoni & Garcia 1995). Plus récemment, dans la démence d'origine génétique dénommée CADASIL (cerebral autosomal dominant angiopathy

with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), le déficit cognitif a été relié aux lésions vasculaires d'origine sous-corticale (Liem et coll. 2007).

Les anomalies de la substance blanche ne sont cependant pas spécifiques de la démence vasculaire. En effet, elles ont été décrites chez des sujets asymptomatiques (Chui et coll. 2006; de Leeuw et coll. 2001). Chez des sujets non déments ou ayant un MCI, elles aggraveraient le déclin cognitif (de Groot et coll. 2002; Debette et coll. 2007; Frisoni et coll. 2007) et augmenteraient le risque de démence vasculaire (Prins et coll. 2004) (debette stroke 2007 soumis). Enfin, elles ont également été décrites chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer (de Leeuw et coll. 2005; Petrovitch et coll. 2005) où elles aggraveraient également le déclin cognitif (de Leeuw et coll. 2005; Leys & Bombois 2005).

### ***b. Diagnostic de la démence vasculaire***

Parmi les nombreux critères diagnostiques de la démence vasculaire, nous détaillerons uniquement ceux qui sont le plus souvent utilisés dans les études cliniques car il n'y a pas de consensus sur la neuropathologie : les critères de Hachinski, les critères du « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke » (NINDS) et de « l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences » (AIREN), les critères de la classification internationale des maladies (CIM 10) et les critères du DSM-IV.

#### **i. Score de Hachinski**

Ce score permettant de classer les patients déments selon leur étiologie (maladie d'Alzheimer, démence mixte ou démence vasculaire) a été le premier score diagnostique de démence vasculaire et pendant longtemps le plus utilisé (Hachinski et coll. 1974). Cet outil clinique est une combinaison de signes cliniques et de facteurs de risque cardiovasculaires. Les signes cliniques sont un début brutal, une détérioration par paliers, une évolution fluctuante des troubles des fonctions cognitives, la présence d'une confusion nocturne, une préservation relative de la personnalité, une dépression, des plaintes somatiques, une incontinence affective et la présence de signes et symptômes neurologiques focaux. Les facteurs de risque cardiovasculaires sont une anamnèse d'hypertension artérielle, l'existence d'antécédents d'AVC et des signes d'athérosclérose associée. Chaque signe est noté sur 1 ou 2 points. Un score total inférieur ou égal à 4 est évocateur de maladie d'Alzheimer, un score

de 5 ou de 6 est en faveur d'une démence mixte et un score supérieur ou égal à 7 en faveur d'une démence vasculaire.

## ii. Critères du NINDS – AIREN

Ces critères, établis par le groupe de travail du NINDS – AIREN en 1993, permettent d'aboutir à un diagnostic de démence vasculaire possible ou probable (Roman et coll. 1993). Selon ces critères, la mise en évidence de lésions cérébrovasculaires en imagerie morphologique cérébrale est indispensable pour établir le diagnostic de démence vasculaire probable.

### ▪ Démence vasculaire probable

Les patients doivent avoir :

- une démence définie comme un déficit mnésique et l'atteinte d'au moins deux autres domaines (orientation, attention, langage verbal, fonctions visuo-spatiales, fonctions exécutives, contrôle moteur et praxies) suffisamment sévères pour interférer avec les activités de la vie quotidienne. Le déclin des fonctions cognitives sous-entend une diminution par rapport au niveau antérieur, en l'absence de troubles préexistants. Pour porter le diagnostic de démence, il faut par ailleurs l'absence de troubles de la conscience et l'absence de désordres systémiques ou d'autres maladies cérébrales pouvant être rendus responsables des troubles.
- une maladie vasculaire cérébrale définie par la présence de symptômes focaux à l'examen neurologique et une imagerie cérébrale évocatrice de pathologie vasculaire. Les anomalies radiologiques peuvent être un infarctus par occlusion de grosses artères ou des petites artères. La sévérité des lésions radiologiques est évaluée par la présence de lésions dans l'hémisphère dominant ou dans les deux hémisphères ou par la présence de leucoencéphalopathie atteignant au moins 25 % de la substance blanche.
- une relation entre les deux critères précédents avec un début de la démence dans les 3 mois suivants un AVC ou un début abrupt des troubles cognitifs ou une détérioration par paliers des troubles des fonctions intellectuelles.

Certains signes augmentent la probabilité de la démence vasculaire, comme la présence de troubles de la marche à un stade précoce, des antécédents de chute fréquente, de

symptômes urinaires non expliqués par une pathologie urologique, de paralysie pseudobulbaire ou de troubles de l'humeur et de la personnalité.

Le diagnostic de démence vasculaire probable est incertain en cas :

- de dégradation progressive de la mémoire et d'une autre fonction cognitive,
- d'absence de signes neurologiques focaux,
- d'absence de lésions cérébrovasculaires à l'imagerie cérébrale.

▪ **Démence vasculaire possible**

Ce diagnostic est retenu en présence d'une démence et de signes neurologiques focaux quand l'imagerie cérébrale est manquante ou qu'il n'y a pas de relation temporelle entre la démence et l'AVC ou qu'il y a des signes cliniques d'une maladie vasculaire cérébrale mais des troubles cognitifs ayant un début insidieux et une évolution variable.

**iii. Critères du DSM-IV**

Pour avoir un diagnostic de démence vasculaire selon ces critères, les patients doivent présenter :

- un déclin cognitif suffisant pour interférer avec la conduite des activités de la vie quotidienne et se traduisant par l'atteinte de la mémoire et d'au moins un autre domaine cognitif (praxies, gnosies, langage, fonctions exécutives),
- des signes et symptômes neurologiques focaux ou une neuroimagerie évocatrice d'une pathologie cérébrovasculaire à l'origine des troubles cognitifs,
- la survenue de ces signes en dehors d'un delirium.

**iv. Critères de la classification internationale des maladies (CIM 10) de l'OMS**

Ces critères ont été proposés par l'Organisation mondiale de la santé en 1992. Ils associent les éléments suivants :

- altération de la mémoire et d'autres fonctions cognitives depuis au moins 6 mois sans obnubilation de la conscience ou delirium. Les patients doivent avoir au moins une des manifestations suivantes : labilité émotionnelle, irritabilité, apathie ou altération du comportement social.
- atteinte hétérogène des fonctions cognitives supérieures.

- présence d’au moins une des manifestations suivantes : parésie spastique unilatérale des membres, hyper-réflexie ostéo-tendineuse unilatérale, un réflexe cutané plantaire en extension ou une paralysie pseudobulbaire.
- maladie cérébrovasculaire, mise en évidence par l’anamnèse, l’examen clinique ou les examens complémentaires, jugée étiologiquement liée à la démence.

### ***c. Prise en charge de la démence vasculaire***

Même s’ils sont largement prescrits pour les patients ayant une démence vasculaire, selon une méta-analyse de 2006, les IACHe et la mémantine n’apporteraient qu’un faible bénéfice sur la cognition chez des patients ayant une forme légère à modérée de démence vasculaire (Kavirajan & Schneider 2007). Selon ces auteurs, les résultats sont insuffisants pour recommander une large utilisation de ces thérapeutiques dans la démence vasculaire. Par ailleurs, même si l’aspirine ou les traitements antiplaquettaires n’ont pas démontré leur efficacité dans le traitement de la démence vasculaire (Williams et coll. 2000), des études observationnelles ont montré qu’ils amélioreraient la survie des patients ayant une démence vasculaire (Freels et coll. 2002). D’autre part, ces traitements sont recommandés pour la prévention des accidents ischémiques (Goldstein et coll. 2006). Le traitement des facteurs de risque vasculaires fait également partie de la prise en charge des démences vasculaires.

Les thérapies non médicamenteuses n’ont pas démontré leur efficacité dans le traitement de la démence vasculaire (Quayhagen et coll. 2000).

### **3.2.2.3. La démence mixte ou maladie d’Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire (‘MA avec MCV’)**

L’association de lésions dégénératives de type Alzheimer à des lésions cérébrovasculaires a été décrite pour la première fois par Delay *et coll.* en 1962 sous le terme « démence sénile mixte » (Delay & Brion S. 1962). Plus tard, des études neuropathologiques ont mis en évidence la grande fréquence de démences dénommées alors « mixtes », dues à la coexistence de lésions dégénératives de type Alzheimer et de lésions cérébrovasculaires (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) 2001). La démence mixte est de plus en plus souvent dénommée ‘MA avec MCV’ (maladie d’Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire). Dans la suite de ce propos, par soucis de simplicité, nous utiliserons plutôt le terme ‘démence mixte’. La contribution des deux types de lésions aux déficits cognitifs des patients déments a été mise en évidence dans plusieurs travaux, validant ainsi le concept de démence mixte, (Esiri et coll.

1999; Snowden et coll. 1997). Ainsi, Esiri *et coll.* ont montré que l'existence d'une maladie cérébrovasculaire associée diminuait significativement les performances cognitives de patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante (Esiri et coll. 1999). Chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer associée à des lésions cérébrovasculaires, le nombre de plaques neuritiques et de DNF était moins important que chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer pure, à niveau égal de sévérité de la démence (Esiri et coll. 1999; Petrovitch et coll. 2005). De la même façon, le nombre d'infarctus cérébraux était moins important chez les patients atteints de démence mixte que chez ceux ayant une démence vasculaire (Zekry et coll. 2002). Au total, l'ensemble de ces résultats plaide en faveur d'un effet cumulatif de ces deux types de lésions.

Le diagnostic clinique de démence mixte doit être évoqué dans deux circonstances (O'Brien et coll. 2003) :

- lorsqu'un malade chez qui on a diagnostiqué une maladie d'Alzheimer fait a fait un AVC qui aggrave ses performances cognitives,
- lorsqu'un malade chez qui une démence vasculaire a été diagnostiquée présente une aggravation progressive de sa démence.

Peu d'études ont décrit les particularités cliniques de la démence mixte : Rockwood *et coll.* ont trouvé que les signes focaux étaient plus fréquents que dans la maladie d'Alzheimer et moins fréquents que dans la démence vasculaire. Le diagnostic de démence mixte était celui qui changeait le plus après avoir pris en compte les données de l'imagerie cérébrale et du bilan neuropsychologique. Ces données soulignent l'importance de la présence d'un examen de neuroimagerie pour le diagnostic étiologique des démences (Rockwood et coll. 2000a). Des auteurs trouvent que les caractéristiques neuropsychologiques des démences mixtes sont plutôt similaires aux patients ayant une démence vasculaire (Bowler et coll. 1997). D'autres travaux décrivent cependant des résultats contradictoires. L'ensemble de ces résultats montre que ce concept récent de démence mixte est encore mal connu.

Il n'existe pas à ce jour de critères cliniques et neuropathologiques validés pour le diagnostic de démence mixte (Jellinger & Attems 2007). Deux critères diagnostiques de démence mixte ont néanmoins été proposés. Ceux du NINDS – AIREN utilisent la terminologie « maladie d'Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire » (Roman et coll. 1993). Il s'agit d'une maladie d'Alzheimer typique associée à une pathologie cérébrovasculaire documentée par l'examen clinique ou l'imagerie cérébrale. L'Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center (ADDTC) a également proposé des critères pour le diagnostic de

démence mixte : association d'une maladie ischémique vasculaire à une affection systémique ou cérébrale pouvant entraîner une démence (Chui et coll. 1992).

Les IChE prescrits pour la maladie d'Alzheimer ont également montré leur efficacité dans les démences mixtes (Erkinjuntti et coll. 2004). Le reste de la prise en charge de la démence mixte est superposable à celle de la démence vasculaire.

#### **3.2.2.4. Problèmes posés lors du diagnostic des démences**

##### ***a. Difficultés du diagnostic étiologique des démences***

Parmi ces trois types de démence, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est celui qui est le moins difficile à poser.

Malgré l'existence de ces critères diagnostiques utilisés à un niveau international et même s'il est possible de mettre en évidence des lésions cérébrovasculaires en imagerie cérébrale, le diagnostic de démence vasculaire est encore controversé aujourd'hui. Cette difficulté du diagnostic tient en premier lieu au fait que la neuropathologie de cette démence est très variée et non spécifique de la démence vasculaire. En effet, par exemple, les lésions de la substance blanche peuvent être retrouvées aussi bien dans le cerveau de patients non déments que chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.2.a.ii). La difficulté est également de savoir dans quelle mesure des lésions vasculaires sont responsables d'une altération des fonctions cognitives et de rattacher alors ces lésions vasculaires soit à une démence d'origine vasculaire soit à une « MA + MCV » (Zekry et coll. 2003). De plus, il peut être difficile en pratique d'établir une relation causale entre une lésion d'origine vasculaire et la survenue d'une démence (Leys et coll. 2005). Par ailleurs, un AVC peut « révéler » une démence de type Alzheimer jusque là infra-clinique par effet cumulatif des lésions cérébrales (Pasquier & Leys 1997). La proportion de patients qui auraient une maladie d'Alzheimer parmi ceux ayant une démence diagnostiquée suite à un AVC pourrait ainsi se situer entre 19% et 61% (Leys et coll. 2005).

##### ***b. Validité des critères diagnostiques***

Un certain nombre d'études utilisant des corrélations clinicopathologiques montrent que la sensibilité de la plupart des critères diagnostiques des démences vasculaires est insuffisante pour justifier de leur utilisation à visée de dépistage (Gold et coll. 2002; Pohjasvaara et coll. 2000). Toutefois, leur spécificité est en général suffisante pour permettre

d'exclure raisonnablement les autres causes de démence (Gold et coll. 2002; Pohjasvaara et coll. 2000). Les critères du NINDS – AIREN, qui sont les seuls requérant la présence d'une imagerie morphologique cérébrale pour confirmer la présence d'une maladie cérébrovasculaire, sont les critères les plus spécifiques (98.0 %). Leur sensibilité est toutefois jugée insuffisante (19.0 %) (Gold et coll. 2002). A la différence des critères du NINDS – AIREN, de la CIM 10 et du DSM-IV, le score de Hachinski ne permet pas de tenir compte de la séquence temporelle entre la survenue de l'AVC et les premiers symptômes de démence. Les critères du NINDS – AIREN sont ceux qui détaillent le mieux cette relation entre l'AVC et la survenue de la démence. Cependant, selon une méta-analyse de cas vérifiés neuropathologiquement, le score de Hachinski a une meilleure sensibilité (89.0 %) et une bonne spécificité (89.3 %) pour différencier la maladie d'Alzheimer de la démence vasculaire (Moroney et coll. 1997). Il ne serait en revanche pas spécifique pour différencier les patients ayant une démence mixte des patients ayant une maladie d'Alzheimer (29.4 %) ou une démence vasculaire (17.2 %). Selon ce score, ces sujets peuvent alors être classés déments vasculaires avec un début progressif des symptômes alors qu'il est possible que ces sujets aient en réalité une maladie d'Alzheimer avec un AVC survenu à un stade présymptomatique, autrement dit une démence mixte.

D'autres critères de démence vasculaire, ceux de l'ADDTC, très rarement utilisés dans les études cliniques, auraient cependant une sensibilité correcte pour une bonne spécificité selon l'étude clinicopathologique de Gold *et coll.* et mériteraient d'être utilisés plus souvent en clinique (Gold et coll. 2002). Une étude comparant les diagnostics cliniques et neuropathologiques pour la démence mixte a également abouti à des résultats pouvant remettre en cause la validité des critères. Ainsi, des patients pour lesquels le diagnostic de démence mixte avait été vérifié neuropathologiquement pouvaient être reclassés de manière rétrospective dans la catégorie démence vasculaire dans 54 % des cas selon les critères ADDTC et dans 29 % des cas selon les critères NINDS – AIREN. Les cas de démence mixte étaient mieux reconnus par les critères du NINDS – AIREN que par ceux de l'ADDTC (Gold et coll. 1997).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, les auteurs de ces études recommandent l'élaboration de nouveaux critères pour le diagnostic de démence mixte et vasculaire. Néanmoins, ces résultats doivent être nuancés car les critères neuropathologiques pour le diagnostic de démence vasculaire ne sont eux-mêmes pas consensuels et, même s'ils

apportent des éléments importants pour l'établissement du diagnostic, ne représentent pas un « gold standard » idéal (Gold et coll. 2002; Jellinger 2007).

L'apport des nouvelles technologies d'imagerie cérébrale et de certains examens, comme l'identification de marqueurs (comme la protéine A $\beta$ 42 et la protéine tau totale et anormalement phosphorylée) dans le liquide céphalo-rachidien (Blennow 2004), peut laisser espérer une meilleure distinction entre ces trois types de démence. La neuroimagerie fonctionnelle permet ainsi de mettre en évidence une diminution du débit sanguin cérébral chez les patients déments par rapport à des patients non déments (Nagata et coll. 2007). Cette diminution serait préférentiellement localisée dans le cortex associatif postérieur, le cortex temporal et l'aire cingulaire postérieure dans la maladie d'Alzheimer, alors qu'elle serait plutôt dans les aires frontales, les noyaux gris centraux et le cervelet dans la démence vasculaire (Kerrouche et coll. 2006). De plus, cette diminution serait corrélée à la sévérité du déficit cognitif dans les deux types de démence (Kerrouche et coll. 2006).

Ces nouvelles technologies doivent cependant être validées pour leur utilisation dans les critères diagnostiques de démence. Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre 3.2.2.1.a, une révision des critères du NINCDS-ADRDA, intégrant les résultats de nouveaux examens, a été proposée en août 2007. Pour pouvoir être adoptés par les praticiens, ces critères doivent cependant apporter une facilité d'utilisation en pratique courante et être acceptés des patients. Par exemple, l'acceptabilité d'une pratique systématique à visée diagnostique d'une ponction lombaire chez un patient susceptible d'être atteint de démence mérite d'être discutée. La question de l'utilisation de critères intégrant des résultats d'examens plus invasifs comme la ponction lombaire se pose également en recherche, en particulier pour le diagnostic étiologique de démences des études en population générale. Enfin, exiger la réalisation de ces examens dans les critères diagnostiques ne peut pas se faire sans avoir préalablement étudié leur coût financier (Zimny et coll. 2007).

Au total, les patients déments pris en charge en CMRR bénéficient d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique correspondant aux recommandations actuelles et d'un suivi standardisé de leur état cognitif. Les données médicales issues des dossiers médicaux de ces patients, informatisées de manière systématique depuis 1992, peuvent ainsi être utilisées à des fins de recherche clinique.

## **DEUXIEME PARTIE.**

### **Utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique**

L'exploitation de données recueillies dans des structures de soins s'inscrit dans le cadre de la recherche clinique. Cette recherche orientée vers le patient a pour objectif d'améliorer la décision clinique à toutes les étapes, du diagnostic au pronostic en passant par le traitement. Elle vise ainsi à proposer les meilleures stratégies de prise en charge. De manière schématique, la recherche clinique est axée autour de deux grands domaines : la recherche clinique expérimentale (ou essais thérapeutiques, le plus souvent contrôlés et randomisés) et la recherche clinique observationnelle qui s'intéresse aux maladies et à leurs facteurs pronostiques dans des conditions habituelles de pratique clinique. C'est dans ce domaine que s'inscrit l'épidémiologie clinique qui se définit comme l'application de la logique, des concepts et des méthodes de l'épidémiologie à une recherche orientée vers le patient (Fletcher & Fletcher 1996; Jockel & Stang 1999; Rothman 1998; Sackett et coll. 1991; Whelton & Gordis 2000). L'intérêt pour l'épidémiologie clinique s'est développé dans les années 1970, dans le courant de la médecine fondée par les preuves ou « l'evidence-based medicine », certains cliniciens désirant guider leurs décisions cliniques en se reposant sur des études rationnelles réalisées dans les conditions habituelles de leurs pratiques (Feinstein 1968; Jockel & Stang 1999; Whelton & Gordis 2000). Il existe une frontière artificielle et floue entre l'épidémiologie et l'épidémiologie clinique. Pour certains auteurs, l'épidémiologie clinique n'est qu'un domaine particulier de l'épidémiologie. Pour d'autres, elle constitue une discipline à part.

L'épidémiologie clinique et la recherche clinique sont encore des concepts mal définis et leurs champs continuent d'évoluer (Jockel & Stang 1999). La difficulté pour définir ces disciplines tient probablement au fait que ce sont des champs interdisciplinaires et transversaux, faisant référence à l'épidémiologie (dont la définition elle-même continue d'évoluer), la pharmacologie, l'informatique, les biostatistiques, la médecine clinique voire les sciences sociales (Abramson 1979; Jockel & Stang 1999; Lilienfeld 1984).

# **1. Utilisation d'un recueil systématique de données médicales ou médico – administratives à des fins d'étude pronostique**

Les informations contenues dans les dossiers médicaux sont de plus en plus souvent informatisées, en partie ou en totalité (Ash & Bates 2005; de Lusignan & van Weel 2006).

Certaines de ces bases informatisées ont été conçues à des fins budgétaires (Sorensen et coll. 1996; Trombert-Paviot et coll. 2007). De telles bases de données médico-économiques existent aujourd'hui dans la plupart des pays occidentaux. En France, le programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) est un outil réglementaire de modulation du budget des établissements qui enregistre l'information médicale et administrative de l'activité hospitalière des établissements de santé publics et privés. Même s'il n'a pas été conçu à cet effet, le recueil d'informations administratives et médicales pour chaque séjour d'un patient dans une unité médicale rend possible son utilisation à des fins de recherche épidémiologique (Cordell et coll. 2002). Les données issues du PMSI peuvent être utilisées pour l'étude de pathologies dont la prise en charge hospitalière est quasi-obligatoire ou dont la fréquence est rare (rendant alors un recours spécialisé à l'hôpital souvent nécessaire) (Quantin et coll. 2006). Des problèmes sont spécifiques à son analyse, en particulier la question du chaînage des séjours se rapportant à un même patient quel que soit l'établissement fréquenté. En effet, si ce chaînage est incorrect, des doublons (au moins deux identifiants pour un patient) ou des collisions (un même identifiant pour deux patients) peuvent se produire lorsque des patients sont transférés d'un hôpital à un autre ou même lorsqu'ils sont hospitalisés à plusieurs reprises au sein du même établissement. Cette difficulté de chaînage est liée au fait que l'unité d'enregistrement est le séjour et non pas le patient (Herengt et coll. 2002; Kuller 1995). Pour résoudre ce problème, un identifiant anonyme unique par patient, l'identifiant FOIN, a été créé en 2001 (Circulaire DHOS/PMSI n° 2001-106 2001). Il est obtenu par hachage-cryptage de trois traits d'identification, le numéro d'assuré social, la date de naissance et le sexe. Une étude a mis en évidence que même si les erreurs de doublonnage étaient devenues peu fréquentes avec ce nouvel identifiant, les erreurs de collisions étaient encore importantes (Trombert-Paviot et coll. 2007). Par ailleurs, la validité du codage des diagnostics principaux, des diagnostics associés ou des actes médicaux ou chirurgicaux dans la base PMSI est souvent discutée (Colin et coll. 1994; Holstein et coll. 2002; Vergnon et coll.

1998). Une étude de qualité du recueil des données PMSI a récemment montré que le nombre moyen de diagnostics associés était significativement plus bas lorsque le codage était réalisé par des cliniciens comparativement à des médecins de départements d'information médicale (Holstein et coll. 2002). Cette moins bonne description des diagnostics est due à de nombreux facteurs, dont le manque de formation des multiples personnes participant au codage – lorsqu'il est décentralisé dans les services – ou le manque de temps ou de personnels nécessaires pour coder correctement les dossiers. Par ailleurs, le nombre limité de données cliniques enregistrées, la difficulté de savoir si une co-morbidité est une conséquence ou non de la prise en charge médicale ou encore les modifications de pratiques de codage au cours du temps (modification de nomenclatures de codage, modifications réglementaires des consignes de codage) sont des limites de ce type de recueil (Humphries et coll. 2000; Preen et coll. 2004). En France, malgré ces limites, le caractère obligatoire de ce recueil (LOI no 91-748 1991) ainsi que l'amélioration probable des pratiques de codage, suite à la mise en place du financement des établissements publics et privés à 100 % par la tarification à l'activité depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008 (LOI n° 2007-1786 du 19 décembre 2007), sont des éléments contribuant à l'intérêt croissant des professionnels de santé pour les données de cette base. Actuellement, en dehors de leurs exploitations budgétaires, les principales exploitations de ces bases médico-économiques concernent la planification et la coordination des soins (Schott et coll. 2002; Schott et coll. 2005), avec notamment des analyses longitudinales des prises en charge hospitalières (Quantin et coll. 2000), ainsi que l'amélioration des connaissances épidémiologiques, souvent dans le domaine de la cancérologie (Boinot et coll. 2007; Cooper et coll. 2001; Couris et coll. 2004; Du et coll. 1999; Du et coll. 2000; Freeman et coll. 2000; Ganry et coll. 2003; Paviot et coll. 2003; Theis et coll. 2007).

L'informatisation des données médicales s'est également imposée comme un enjeu majeur pour permettre aux structures d'évaluer leurs performances et de se situer parmi les autres structures comparables (Ash & Bates 2005; Haux 2006). Elle est également utile pour contribuer à apporter aux patients des soins de qualité (Ash & Bates 2005; Haux 2006). En effet, l'accès rapide et permanent à des données médicales peut faciliter la prise en charge des patients (Haux 2006), et permettre d'éviter des examens redondants par exemple. En France, la mise en place du dossier médical personnel informatisé, prévue dans la loi relative à l'assurance maladie du 13 août 2004 n°2004-810 (Loi n°2004-810 du 13 août 2004), en est un exemple. Son utilisation à des fins de recherche sera possible grâce à un système sécurisé, garantissant la confidentialité des données (Quantin et coll. 2006; Quantin et coll. 2007). En

France, les hôpitaux ont déjà, en dehors du PMSI, de plus en plus souvent recours à l'informatisation des données médicales. Néanmoins la problématique de ces dossiers médicaux électroniques est d'améliorer la prise en charge des patients et les données ainsi informatisées ne constituent pas toujours des bases de données en tant que telles. Selon des initiatives locales dans certains services ou hôpitaux, des bases de données purement médicales ont été constituées et ont servi de supports à des travaux de recherche (Lanoy et coll. 2006). Ces bases de données reposent sur un dossier standardisé qui sera rempli soit directement par l'intermédiaire d'un logiciel de saisie, soit sous forme papier avec une saisie réalisée dans un second temps. Ces bases s'organisent soit à un échelon local soit à un échelon plus élevé : régional, national ou européen... Par exemple, dans le cadre des maladies rares, des bases de données médicales ont été constituées à l'échelon national grâce à la mise en place de réseaux, comme par exemple le réseau Huntington de Langue Française dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients atteints de la maladie de Huntington et de promouvoir la recherche dans ce domaine (réseau Huntington de langue française : [www.hdnetwork.org/](http://www.hdnetwork.org/)) ou le réseau FranceCoag dont l'objectif est la connaissance exhaustive de la répartition géographique, des caractéristiques et de l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes (<http://www.francecoag.org/>). D'autres bases de données médicales nationales ou régionales ont été constituées à partir de réseaux de surveillance de l'état de santé de certaines populations, comme par exemple le réseau sentinelle périnatalité AUDIPOG, qui a pour mission de surveiller les indicateurs de santé périnatale, de fournir aux maternités un outil d'évaluation de leurs pratiques et de leurs résultats et de mettre en place des études multicentriques (Mamelle & Maria 2004). Les bases de données médicales peuvent intéresser des populations hospitalières ou de médecine de ville (comme au Royaume Uni ou au Danemark) (Benson 2002b; Benson 2002a; de Lusignan & van Weel 2006; Knottnerus 1999). Ces bases peuvent en théorie être reliées à d'autres bases de données contenant des résultats d'analyses biologiques, d'autres examens paracliniques ou des prescriptions médicamenteuses si une clé informatique existe, augmentant ainsi le nombre de données disponibles pour une étude (de Lusignan & van Weel 2006; Wunsch et coll. 2005).

De manière générale, même si ces bases de données informatisées ne sont pas toujours conçues à des fins de recherche, leur utilisation pour réaliser des études de recherche, notamment pronostique, est possible. Leur utilisation est par ailleurs séduisante, car elles seront le plus souvent moins coûteuses qu'une étude ad hoc et moins sensibles au problème

des données manquantes que l'analyse de dossiers archivés. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire de retourner au dossier médical sous sa forme papier pour retrouver des informations non informatisées.

Leur utilisation à des fins de recherche demande néanmoins quelques précautions dont celle d'assurer la sécurité et la confidentialité des données (Jockel & Stang 1999; Schneeweiss & Avorn 2005). Pour assurer la confidentialité des données dans le cadre d'analyse statistique à partir de dossiers informatisés, certains auteurs recommandent d'établir une séparation physique entre le fichier nominatif et le fichier d'analyse (Schneeweiss & Avorn 2005). En France, de telles bases doivent être déclarées à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

L'estimation d'une incidence ou d'une prévalence à partir de telles bases doit intéresser des pathologies entraînant une prise en charge quasi-obligatoire du patient dans le système de soins et dont toutes les sources de prise en charge sont identifiables dans une zone géographique donnée. Dans les autres situations, en raison de la non-exhaustivité inhérente à la sélection des patients, l'estimation d'indicateur de morbidité sera sous-estimée par ces bases (Fu et coll. 2007; Salive 1994). Il faut également à partir de ces bases pouvoir repérer les doublons. En revanche, ces bases de données médicales peuvent être intéressantes pour étudier le pronostic et les caractéristiques d'une maladie et des patients.

## **2. Les avantages et inconvénients de l'utilisation de bases de données médicales**

### **2.1. Les inconvénients**

Comme dans le cadre de toute étude, l'utilisation des bases de données médicales nécessite d'être conscient de leurs limites (Kuller 1995; Schneeweiss & Avorn 2005). Toutefois, les biais qui affectent l'analyse des bases de données médicales ne sont pas nécessairement spécifiques et peuvent par exemple être décrits dans le cadre d'autres études observationnelles. L'une des particularités des études reposant sur de telles bases tient au fait que l'étape de formulation du problème n'est pas réalisée a priori (Garmon Bibb 2007; Sorensen et coll. 1996). Cet aspect justifie d'être particulièrement vigilant sur la validité et la fiabilité des données enregistrées (Garmon Bibb 2007; Kuller 1995; Whelton & Gordis 2000).

#### **2.1.1. Qualité des données et erreurs de classement**

Une revue de la littérature a montré une grande variabilité dans la qualité des codages des données de morbidité de ces bases de données (Jordan et coll. 2004). Les maladies ayant une définition ou des caractéristiques diagnostiques précises, telles que le diabète, ont un codage de meilleure qualité que les maladies dont les critères diagnostiques sont plus flous, comme l'asthme par exemple (Jordan et coll. 2004).

L'un des problèmes liés à ces bases de données est que les variables d'intérêt ne sont pas toujours recueillies de façon à pouvoir répondre à l'hypothèse de recherche de manière optimale puisque cette hypothèse est le plus souvent formulée alors que la base de données existe déjà. Par exemple, si une étude s'intéresse à la relation entre durée d'un traitement et survie des patients, il est indispensable d'avoir enregistré la durée de traitement, ce qui est loin d'être systématique. Le plus souvent, seule l'information sur le statut traité/non traité figurera dans l'enregistrement. La date de mise sous traitement, les périodes d'interruption ou la date d'arrêt ne seront pas toujours clairement indiquées, ce qui ne permettra pas d'estimer de façon précise la durée du traitement. Ces bases de données permettront rarement d'avoir la qualité de recueil d'une enquête prospective montée spécifiquement pour un objectif donné.

Dans le cadre des études pronostiques, les erreurs de classement sont possibles et

seront le plus souvent non différentielles. En effet, pour recueillir l'information sur la présence ou non d'un facteur pronostique, le médecin ne sera pas influencé par le devenir du patient. Par exemple, lorsqu'un médecin doit coder la présence éventuelle de métastases pour un patient ayant un cancer, son codage ne sera pas influencé par le statut vital du patient. Dans les cas douteux, il ne sera donc pas amené à noter plus souvent la présence de métastases chez les patients décédés, comme cela serait possible dans une étude rétrospective sur dossier. Le plus souvent, ces erreurs de classement non différentielles n'induisent alors pas de biais même si elles diminuent la puissance de l'étude et sous estiment la force de l'association.

Ces erreurs de classement peuvent avoir plusieurs sources.

Elles peuvent tout d'abord être dues aux personnes recueillant l'information (remplissage des dossiers par plusieurs médecins ayant des pratiques ou des formations différentes par exemple) (Jansen et coll. 2005; Pan et coll. 2005; Terris et coll. 2007). Le changement du personnel médical au cours du temps va par ailleurs inévitablement modifier la manière de coder les informations médicales. Les règles de codage (par exemple redéfinition de critères diagnostiques d'une maladie) ou les mesures (par exemple changement des « instruments » de mesure) sont également susceptibles de se modifier au cours du temps provoquant des erreurs de classement dont la proportion ne sera pas la même en fonction du temps. En effet, selon l'évolution des pratiques et des connaissances médicales, les définitions d'une maladie peuvent être revues, les appareils d'échographie ou d'imagerie par résonance magnétique nucléaire peuvent être remplacés par de plus performants, les techniques diagnostiques peuvent s'améliorer... Ainsi, par exemple, le dosage de la troponine a modifié la classification des événements coronaires aigus en 2003 (Salomaa et coll. 2005). Ces changements au cours du temps peuvent être très importants et peuvent s'avérer gênants lors de l'utilisation de données recueillies sur de longues périodes et pour les études s'intéressant spécifiquement à des changements dans le temps (Crow et coll. 2005; Schneeweiss & Avorn 2005; Sorensen et coll. 1996; Terris et coll. 2007). Ainsi, une étude montrant une augmentation de l'incidence des cancers du foie sur la période 1943-1985 a attribué cette augmentation à des changements de codes diagnostiques (Anderson et coll. 1991).

Une autre source d'erreur possible provient du patient lui-même, en particulier pour les variables recueillies par interrogatoire. Ainsi, les biais inhérents à toutes les études épidémiologiques comme le biais de remémoration sont possibles dans ces bases de données.

## **2.1.2. Biais de sélection**

De nombreux phénomènes de sélection des patients pris en charge par le système de soins peuvent se produire, entraînant alors des biais potentiels : d'accès aux soins (liés à la structure de soins, aux patients, à la maladie ou à l'accès aux soins), liés à la survie, liés à la diversité des formes cliniques ou encore liés aux patients perdus de vue.

### **2.1.2.1. Les biais d'accès aux soins.**

Ces biais ont fait l'objet de nombreuses publications (Boccia et coll. 2007; Delgado-Rodriguez & Llorca 2004; Patten 2000; Schneeweiss & Avorn 2005; Sorenson et coll. 2007; Terris et coll. 2007).

Les données issues de structures de soins n'incluent que des patients pris en charge. Ces patients ne sont donc le plus souvent qu'une sélection de l'ensemble des patients. De plus, ces bases de données ne peuvent être qu'une sélection des patients entrés dans le système de soins. Ainsi, les bases de données hospitalières excluent les patients pris en charge en médecine de ville. Au sein même des structures hospitalières, des phénomènes de sélection existent. Les patients consultant dans un centre hyperspécialisé (tertiary referral center) ne sont le plus souvent pas semblables aux patients consultant dans un centre « spécialisé généraliste » (secondary referral center). Ces bases n'incluent donc le plus souvent qu'une sélection des sujets atteints de la maladie et la question de la généralisation des résultats à l'ensemble des malades se posera donc avec des études utilisant ce mode de sélection de patients.

Cette sélection dépend de nombreux paramètres qui sont parfois difficiles à identifier et à décrire de façon précise. Cette sélection peut en effet être liée à des paramètres directement liés à la structure de soins dans laquelle le recueil est réalisé, à des paramètres liés aux patients, à des paramètres liés à la pathologie étudiée et à des paramètres liés à l'accès aux soins, eux-mêmes dépendants de paramètres liés aux patients mais également à l'organisation locale des soins.

En théorie, cette sélection n'entraîne pas systématiquement de biais. Ainsi pour l'étude des facteurs pronostiques, la sélection biaisera les estimations de risque si le facteur pronostique est lié à la probabilité de sélection d'une façon qui diffère entre les groupes de comparaison. Il est ainsi nécessaire de connaître les facteurs responsables de cet écart pour pouvoir discuter des résultats et biais de sélection éventuels d'une étude issue de ces données.

– Paramètres liés à la structure de soins.

Un phénomène de sélection, dénommé biais centripète, peut se produire quand certains patients, sensibles au prestige de certaines structures de soins, vont s'y diriger préférentiellement. Ces patients risquent d'avoir des caractéristiques différentes de l'ensemble des patients tels qu'un niveau socioculturel plus élevé, une forme plus sévère de la maladie ... (Zankel et coll. 2005). L'organisation du système de soin lui-même peut également provoquer ce biais, dénommé alors « referral filter bias » (Delgado-Rodriguez & Llorca 2004; Salive 1994). Ce biais peut ainsi se produire lorsque les cas « difficiles », en terme de diagnostic, de sévérité ou de prise en charge sont adressés par un médecin généraliste ou un spécialiste moins spécialisé à certains centres hyperspécialisés (tertiary referral center). La zone géographique de recrutement de ces patients sera alors plus grande que celle d'un centre de soins non spécialisé ou d'autres services moins spécialisés de la même structure de soins. Les caractéristiques des patients seront également différentes, avec par exemple une sélection des cas les plus graves, des patients plus jeunes, de phénotypes moins typiques (Salive 1994) ... Enfin, l'attractivité de ces centres hyperspécialisés sera également dépendante des essais thérapeutiques en cours.

Par ailleurs, un délai d'attente élevé pour une prise en charge en structure de soins peut démotiver le demandeur de soins et opérer une sélection des personnes les plus motivées ou les plus soucieuses de leur santé. De plus, les patients ayant des maladies rapidement évolutives peuvent décéder avant la consultation lorsque le délai d'attente est long. La survie estimée à partir des études en structures de soins ne reflètera alors pas la 'vraie' survie d'une maladie. Ainsi, dans une étude portant sur des patients ayant une sclérose latérale amyotrophique, la survie était plus longue chez les patients consultant en centre de soins par rapport à des patients de population générale (Sorenson et coll. 2007). Cette différence n'était pas expliquée par l'âge au diagnostic, la localisation des premiers symptômes, le sexe ou le délai diagnostique. Cette plus longue survie pourrait en partie s'expliquer par cette sélection sur le délai d'attente. Les auteurs rapportent en effet une attente de 5 mois avant la première consultation (Sorenson et coll. 2007).

Enfin, J. Berkson a souligné un phénomène de sélection lié à la politique de chaque structure de soins (Brown 1976; Jenicek & Cleroux 1987; Sorensen et coll. 1996). Ainsi, une structure qui dessert une population à morbidité élevée aura plus volontiers recours à l'hospitalisation des cas graves qu'une structure desservant une population en meilleure santé. Si ce problème de sélection se produit, il peut gêner l'étude de facteurs pronostiques si la

sélection des cas pris en charge par la structure de soins est justement liée à ce pronostic et au facteur pronostique d'intérêt (Sorensen et coll. 1996).

– Paramètres liés aux patients

En France, comme dans d'autres pays européens, malgré un système de soins assurant un accès général aux soins médicaux, il a été constaté que l'utilisation de ce système et les trajectoires des patients variaient selon le statut socioculturel ou le niveau d'étude (Bongers et coll. 1997; Couffinhal et coll. 2005; Fernandez & Leon 1996; Van der Heyden et coll. 2003). L'existence de barrières culturelles ou de différentes conceptions de la notion de risque pourraient expliquer, au-delà des barrières financières, que les populations les plus pauvres et les moins éduquées ont moins tendance à recourir aux soins ou ont un recours plus tardif, en raison d'une moindre connaissance des filières de soins ou d'un rapport différent au corps et à la maladie (méconnaissance des symptômes, peur du médecin, peur de la maladie, ...). Ces études montrent en effet que ces différences d'attitude vis-à-vis du recours aux soins diminuent fortement lorsqu'il n'y a pas de freins financiers, mais ne disparaissent pas, suggérant ainsi l'existence d'autres facteurs (Bongers et coll. 1997; Couffinhal et coll. 2005; Fernandez & Leon 1996; Van der Heyden et coll. 2003). Une étude a ainsi montré que les femmes d'origine afro-américaines, ainsi que les femmes jeunes, reconnaissent moins bien les symptômes d'infarctus du myocarde (diminuant par conséquent leur probabilité de recours aux soins) que respectivement les femmes d'origine caucasienne et les femmes âgées (Arslanian-Engoren 2005; Terris et coll. 2007). Une autre étude a mis en évidence que le recours aux soins était plus élevé lorsque les patients résidaient dans des lieux habités par des personnes de même origine culturelle que lorsque les patients résidaient dans des lieux habités par une majorité de personnes issues d'autres cultures (Haas et coll. 2004). Par ailleurs, le recours des patients ayant de faibles ressources ou appartenant à une catégorie socioprofessionnelle peu élevée reste plus orienté vers le médecin généraliste que celui des populations à ressources plus élevées ou appartenant à des catégories socioprofessionnelles plus élevées, qui consultent plus fréquemment des spécialistes. Ces comportements sont cependant susceptibles de se modifier en France depuis la mise en place de la réforme du médecin traitant (loi du 13 août 2004 n°2004-810) (Loi n°2004-810 du 13 août 2004). Enfin, le recours au système hospitalier se ferait plus tardivement pour les personnes ayant de faibles ressources ou une catégorie socioprofessionnelle peu élevée (Couffinhal et coll. 2005).

A l'inverse, le nombre de comorbidités, le fait de vivre seul, les difficultés financières et le fait d'avoir déjà été hospitalisé seraient des facteurs pouvant augmenter le recours aux

soins et plus particulièrement l'hospitalisation (Landi et coll. 2004).

Ainsi, la connaissance incomplète des symptômes, les conceptions personnelles de la notion de risque ou le manque de support socioéconomique et culturel sont autant de facteurs pouvant expliquer un retard ou même un non recours aux soins (Terris et coll. 2007).

#### – Paramètres liés à la maladie

La sévérité des symptômes ou de la maladie va le plus souvent augmenter le recours au système hospitalier (Landi et coll. 1999; Natarajan & Nietert 2004; Uter et coll. 2004) avec le risque de biaiser les estimations de survie.

Ainsi, des études sur la progression de l'hépatite C en cirrhose retrouvent des résultats très différents selon le mode de recrutement des patients, avec une évolution plus fréquente vers la cirrhose chez les patients pris en charge en clinique par rapport aux malades de population générale (Freeman et coll. 2001; Fu et coll. 2007). Une autre étude a de plus montré que cette évolution vers la cirrhose était plus fréquente chez des patients consultant en clinique spécialisée (tertiary referral center) que chez les patients consultant dans une clinique non spécialisée (Sweeting et coll. 2006). Les auteurs expliquent en partie ces résultats par la différence de prévalence des facteurs associés à un mauvais pronostic, comme l'âge, le sexe masculin ou la prise d'alcool, plus élevée chez les patients consultant en centre spécialisé (Freeman et coll. 2001). De plus, la décision d'un patient de consulter en clinique spécialisée serait dépendante de la survenue imminente de la cirrhose, expliquant son haut taux de survenue chez les patients consultant en clinique spécialisée par rapport à ceux de population générale (Freeman et coll. 2001; Fu et coll. 2007; Sweeting et coll. 2006). En effet, selon Freeman et coll., il est vraisemblable que les symptômes précédant la cirrhose amènent les malades à consulter en clinique spécialisée (Freeman et coll. 2001).

Pour une autre pathologie, l'endocardite, une étude a mis en évidence que les patients recrutés en population générale étaient plus âgés, avaient une durée des symptômes avant le diagnostic et de traitement plus courte et avaient une distribution différente des microorganismes en cause par rapport à des patients hospitalisés (Steckelberg et coll. 1990). Selon les auteurs, une des explications à l'ensemble de ces différences est la sous représentativité observée dans leur étude des malades hospitalisés ayant une endocardite fulminante et des personnes âgées ayant une endocardite de mauvais pronostic par rapport aux patients de population générale. La plus longue durée des symptômes avant le diagnostic pour les patients hospitalisés pourrait également être due à un phénomène de sélection des cas difficiles à diagnostiquer nécessitant plus de temps pour établir le diagnostic. Les différences

des caractéristiques des patients hospitalisés et de populations générales pourraient par ailleurs être dues à un moindre recours à l'hôpital des cas fulminants décédés avant l'hospitalisation. Ce dernier phénomène de sélection reflète alors plutôt un biais de survie sélective (cf. 2<sup>ème</sup> partie, § 2.1.2.2).

– Paramètres liés à l'accès aux soins.

L'organisation de l'offre de soins peut entraîner un effet de sélection de certaines populations. Tout d'abord, une faible densité de l'offre de soins augmente la distance d'accès aux soins et peut ainsi entraîner une sélection de la population (Couffinhal et coll. 2005). En effet, cette augmentation de la distance d'accès aux soins peut dissuader les personnes ayant un faible niveau d'étude ou de faibles ressources, les personnes ayant des difficultés de mobilité ou encore sans moyens autonomes de transports (personnes âgées ou handicapées) (Lucas-Gabrielli et coll. 2001). Ainsi, en France, des auteurs ont montré que la distance parcourue par les patients augmente avec le niveau d'instruction quel que soit le degré d'urbanisation (Lucas-Gabrielli et coll. 2001). Cependant, même si la distance d'accès aux soins a un impact sur le type de population recourant aux soins, sa corrélation avec l'état de santé et le degré de progression des maladies est controversé. Ainsi, dans une étude sur le cancer colorectal en France, on a observé que les patients ruraux sont moins souvent traités dans un centre spécialisé que les patients urbains. Selon cette étude, la distance retarderait la consultation et aboutirait à un diagnostic plus tardif de la maladie dans la population rurale (Launoy et coll. 1992). D'autres auteurs ont cependant montré que les patients résidant en zone urbaine se présentaient à des stades plus tardifs de cancer colorectal que ceux résidant en zone rurale, contredisant ainsi l'étude précédente (Paquette & Finlayson 2007).

Par ailleurs, la politique de prise en charge financière des soins, variable selon les pays, a un impact sur l'accès aux soins, les personnes ayant une mauvaise prise en charge financière des soins pouvant par exemple être amenées à renoncer aux soins. Depuis 1999, la couverture maladie universelle (CMU) de base permet d'affilier au régime général de l'assurance maladie toute personne résidant de manière stable et régulière en France, si elle n'a pas de droits ouverts à l'assurance maladie (Loi n°99-641 du 27 juillet 1999). Un dispositif de CMU complémentaire permet de fournir une couverture complémentaire gratuite à toute personne résidant de manière stable et régulière en France sous conditions de ressources. La mise en place de la CMU a ainsi eu un impact sur le recours aux soins, en particulier pour les soins mal remboursés par l'assurance maladie comme les soins dentaires

ou les soins d'optique. Selon une étude, la probabilité d'avoir dû renoncer à des soins pour des raisons financières – au cours des 12 derniers mois – est comparable chez les bénéficiaires de la CMU, à celle des personnes bénéficiant d'une autre assurance complémentaire. En revanche, cette probabilité de renoncement aux soins est plus importante chez les personnes sans aucune assurance complémentaire comparés aux bénéficiaires de la CMU (Raynaud 2003). Enfin, l'impact de la CMU complémentaire sur le recours aux soins est plus marqué dans les régions à faible densité médicale (Grignon & Perronnin 2003).

L'accès aux soins est dépendant de nombreux paramètres liés en particulier aux patients, à l'offre et aux structures de soins et à la maladie. Ces différents paramètres sont souvent liés entre eux : un patient à haut revenu, ayant un bon niveau d'éducation, une maladie sévère et habitant dans un pays avec une bonne assurance maladie aura une plus grande probabilité d'aller consulter le centre hyperspécialisé dans lequel se trouve un spécialiste de renom même si ce centre est situé à distance de son domicile.

#### **2.1.2.2. Biais de survie sélective**

Une sélection particulière, appelée survie sélective, peut par ailleurs se produire. De manière générale, les groupes de patients suivis en épidémiologie clinique rassemblent des individus à des moments différents de leur maladie. L'histoire de leur maladie est alors décrite à la fois de manière rétrospective et prospective (Fletcher & Fletcher 1996). Cependant pour des maladies ayant une forte mortalité, les patients inclus seront ceux qui auront la plus grande probabilité de survivre et d'être disponibles pour l'étude. Les patients ayant les formes les plus lentes ou les moins sévères de la maladie risquent donc d'être surreprésentés dans ces bases de données. Cela peut être à l'origine d'un biais, appelé biais de survie sélective. Par exemple, plus les patients survivent, plus leur probabilité d'être traités à un moment ou un autre augmente. Une étude rétrospective risque donc de mettre en évidence une association positive et significative entre traitement et survie.

Inversement, quand la maladie est guérissable, les malades inclus seront ceux qui ont eu la plus grande probabilité d'avoir une maladie persistante, donc plus sévère. En effet, les patients ayant une longue durée de maladie ont « une plus grande probabilité » d'entrer dans une étude et risquent ainsi d'être surreprésentés dans ces bases de données.

### **2.1.2.3. Biais de diversité (spectrum bias)**

La sélection de malades dont les critères d'inclusion pour une étude amènent à ne garder que les cas dont la forme clinique est simple et claire peut provoquer un biais, appelé biais de diversité (ou « spectrum bias »). En effet, dans cette situation, les cas sélectionnés ne représentent pas la diversité des formes cliniques de la maladie. Cela peut entraîner un biais lorsque, par exemple, les cas sélectionnés sont uniquement ceux sans comorbidité associée.

Ce biais est très souvent décrit dans les études de performance des tests diagnostiques (Delgado-Rodriguez & Llorca 2004). La sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques peuvent ainsi être augmentées ou diminuées selon les groupes de patients (Delgado-Rodriguez & Llorca 2004; Mulherin & Miller 2002). Il peut également affecter les essais thérapeutiques, puisque le traitement testé peut agir différemment en fonction des formes cliniques d'une maladie.

### **2.1.2.4. Perdus de vue**

Comme dans toute étude, les personnes perdues de vue peuvent poser un problème d'interprétation des résultats d'une analyse de bases de données médicales recueillies de manière longitudinale, en particulier si ces personnes sont perdues de vue parce que l'événement étudié s'est produit (décès, survenue de complications, institutionnalisation...). Cela peut biaiser l'étude d'un facteur pronostique si la probabilité d'être perdu de vue est liée non seulement à l'événement mais également au facteur pronostique étudié.

De nombreuses études se sont intéressées aux caractéristiques des patients perdus de vue (Chatfield et coll. 2005; Koss et coll. 1999; Moser et coll. 2000; Young et coll. 2006). Certains facteurs associés au statut perdu de vue sont souvent décrits dans la littérature, comme l'âge élevé, un niveau d'éducation moins élevé, une nationalité étrangère, une fréquence de comportements à risque plus élevée (consommation de tabac ou d'alcool) ou un moins bon état de santé général (Cunradi et coll. 2005; Gades et coll. 2006; Young et coll. 2006). Une revue de la littérature étudiant les motifs de non-réponse au cours du suivi dans une population de patients âgés a mis en évidence deux facteurs expliquant ces non-réponses : l'âge et la baisse des fonctions cognitives (Chatfield et coll. 2005).

Le biais dû aux perdus de vue doit cependant être étudié au cas par cas dans chaque étude en comparant les caractéristiques des patients perdus de vue aux patients continuant à être suivis. Quand le nombre de personnes perdues de vue est important, il est recommandé de

réaliser une analyse de sensibilité pour estimer leur impact sur les résultats observés (Touloumi et coll. 2002). Selon les résultats des analyses de sensibilité, certaines équipes de recherche conseillent une génération des données manquantes à partir des données observées (Touloumi et coll. 2002).

## **2.2. Les avantages**

Les avantages de l'utilisation de bases de données médicales expliquent son utilisation de plus en plus fréquente en recherche (Schneeweiss & Avorn 2005; Sorensen et coll. 1996). Les avantages les plus souvent avancés sont :

- La grande taille de ces bases de données (Sorensen et coll. 1996; Terris et coll. 2007).

Ces bases de données comprennent souvent un nombre de patients plus important que d'autres bases. En effet, à l'inverse des bases de données médicales comprenant uniquement des sujets malades, les études en population générale sont le plus souvent constituées de sujets sains lors de leur inclusion dans l'étude. Le nombre de patients étudiés dépendra alors de l'incidence de la maladie. La grande taille des bases de données de structures de soins contribue à améliorer la puissance des analyses statistiques et rend possible l'étude d'évènements rares (Schneeweiss & Avorn 2005).

- La disponibilité des données et leur faible coût (Pan et coll. 2005; Schneeweiss & Avorn 2005; Sorensen et coll. 1996) (Terris et coll. 2007).

Il n'est pas nécessaire d'attendre plusieurs années, comme cela peut être le cas dans des études prospectives « classiques » (cohortes de cas, essais thérapeutiques, cohortes de population générale...) pour avoir des données exploitables puisque les données sont déjà enregistrées dans la majorité des cas (Sorensen et coll. 1996). Comme nous l'avons déjà indiqué, ces données sont moins coûteuses que les études prospectives mais peuvent mobiliser du temps de saisie des dossiers par du personnel formé à cet effet.

Cependant, même si le coût des études de population générale est supérieur à celui des études à partir de bases de données médicales, les études de population générale permettent d'étudier l'incidence et les facteurs de risque des maladies, ce qui n'est pas possible à partir de bases de données de patients et induisent moins de risque de biais de sélection que les études réalisées à partir de bases de données médicales.

- Le recueil longitudinal

Les dossiers médicaux informatisés contiennent le plus souvent des données répétées dans le temps, permettant l'étude de leur évolution (Schneeweiss & Avorn 2005).

- La qualité des données.

Le nombre de données manquantes est plus faible que dans l'analyse de données archivées (Laplanche et coll. 1987; Sorensen et coll. 1996).

- La diminution du risque de certains biais de classement.

Les biais de classement concernant le diagnostic de la maladie sont moins fréquents dans les bases de données médicales comparées à la plupart des études de population générale. En effet, tous les examens à visée diagnostiques seront plus probablement réalisés dans les structures de soins que dans les études en population générale. Ces examens font partie intégrante de la prise en charge du patient et n'induisent de plus pas de surcoût pour la recherche. Par exemple, un examen par imagerie par résonance magnétique nucléaire à visée diagnostique pour la démence sera difficilement réalisable chez tous les patients d'une cohorte en population générale alors qu'il est quasiment systématique en structure de soins. Par ailleurs, les diagnostics réalisés en structure hyperspécialisée de soins (tertiary referral center) seront probablement souvent mieux caractérisés que dans les structures de soins moins spécialisés (secondary referral center) ou les études en population générale.

- La diminution de certains biais de sélection.

Comme il s'agit de bases de données recueillies de manière systématique pour lesquelles aucune intervention médicale spécifique sur un patient n'est faite dans le cadre d'une analyse, la demande de participation d'un patient à une analyse épidémiologique n'est pas requise selon la législation française. Ces études relèvent en effet du domaine des études observationnelles dans le sens législatif du terme. Le biais lié à la participation de sujets malades volontaires -sujets en meilleure santé que l'ensemble des malades - classiquement décrit dans les études de cohorte de population générale, n'est donc pas retrouvé dans ce type

d'analyse (Sorensen et coll. 1996).

Par ailleurs, même si les patients ne sont pas représentatifs de la population générale, des données sont disponibles pour des patients qui sont rarement intégrés dans les essais thérapeutiques ou qui refusent de participer à des études, comme les personnes âgées, les enfants, les personnes sans ressources, institutionnalisées ou présentant certains facteurs de risque ou certaines co-morbidités (Robinson 2000; Schneeweiss & Avorn 2005).

- La représentativité de la pratique clinique usuelle des cliniciens.

Les cliniciens ont besoin de données sur des patients suivis dans les structures où ils sont pris en charge. En effet, les données de population générale, même si elles permettent d'estimer avec plus d'exactitude l'incidence et la survie des patients ayant une démence, par exemple, ne reflètent pas le profil des patients suivis en structure de soins. D'autre part, un clinicien peut être intéressé par les résultats d'une évaluation d'un médicament dans les conditions habituelles de prescription (Sackett & Wennberg 1997; Schneeweiss & Avorn 2005). En effet, les essais thérapeutiques portent sur des populations de patients très sélectionnés dont la limitation principale est sa difficile généralisation à l'ensemble des malades, car la participation des sujets fait appel au volontariat et à des critères d'éligibilité restreints (Shlipak & Stehman-Breen 2005). Par exemple, les personnes âgées, les enfants ou les femmes enceintes vont être dans la majorité des cas exclus des essais cliniques.

- Le potentiel de ces bases de données, si on les croise avec d'autres informations médicales et paramédicales (pharmaceutiques, biologiques, génétiques...) (de Lusignan & van Weel 2006; Schneeweiss & Avorn 2005).

Comme pour les données médicales non recueillies à des fins de recherche, les données pharmaceutiques et biologiques recueillies dans le cadre des soins ne sont pas enregistrées dans un but de recherche, mais leur utilisation à des fins de recherche est possible. L'utilisation de données génétiques est en revanche dépendante de l'accord des patients, du Comité de Protection des Personnes et de la Direction Générale de la Santé, la réalisation de tels fichiers relevant majoritairement de la recherche et étant très rarement réalisée dans le cadre des soins, en dehors du diagnostic de certaines maladies génétiques.

Dans le cadre de l'étude des démences, comme pour de nombreuses maladies ayant une prise en charge fréquente dans le système de soins, l'utilisation à des fins de recherche clinique de telles bases de patients (en étant conscient des limites de cette utilisation) est ainsi possible. Au sein de la recherche clinique, l'étude du pronostic est un sujet d'étude d'un intérêt majeur lors de l'étude des démences, en permettant par exemple la recherche des facteurs conditionnant la progression du déclin des fonctions cognitives et exécutives, la sévérité de la maladie, la charge ressentie par l'aidant naturel, l'institutionnalisation éventuelle d'un patient et la survie.

## **TROISIEME PARTIE.**

**Etude du pronostic chez les sujets ayant  
un MCI ou une démence**

## 1. Définition du pronostic et type de population étudiée

Le pronostic se définit comme la prédiction de la progression d'une maladie après sa déclaration (Fletcher & Fletcher 1996). De nombreux paramètres peuvent être étudiés comme par exemple des mesures biologiques (taux de lymphocytes CD4 chez les sujets ayant une sérologie VIH positive par ex.), des évènements cliniques (le décès, les complications, la rémission, la récurrence, etc.) ou des mesures liées à la qualité de vie ou à l'état fonctionnel (fonctions cognitives, incapacité, souffrance, etc.) (Ohno-Machado 2001; Shlipak & Stehman-Breen 2005). La prédiction peut être étudiée dans les conditions habituelles de progression de la maladie, ces conditions ne signifiant cependant pas absence de prise en charge thérapeutique, puisque les patients étudiés sont le plus souvent pris en charge dans le circuit de soins (Ohno-Machado 2001). Cette prédiction peut également se faire dans le cadre des essais thérapeutiques randomisés avec l'évaluation d'un nouveau traitement. Ces études reposent enfin le plus souvent sur des cohortes de cas (prospectives ou rétrospectives), c'est à dire sur des populations de patients ayant une maladie particulière et suivies dans le temps. Elles peuvent reposer également sur des études transversales, comme les séries de cas ou sur des études cas-témoin lorsque l'évènement étudié est rare.

Comme nous l'avons indiqué en introduction, les facteurs de risque de démence ne sont pas nécessairement les mêmes qui déterminent le pronostic une fois la maladie déclarée. Par exemple, une pression artérielle basse diminue les chances d'avoir un infarctus du myocarde, mais elle est de mauvais pronostic chez un sujet ayant un infarctus du myocarde à la phase aiguë (Fletcher & Fletcher 1996; Hemingway 2006).

Il peut donc être important de connaître ces facteurs pronostiques afin de prédire l'issue d'une maladie pour un patient donné, de mieux informer les cliniciens et les patients sur la progression d'une maladie, de permettre aux chercheurs de mieux comprendre les mécanismes de progression d'une maladie, de permettre de définir des strates de malades en vue de planifier des essais thérapeutiques, d'aider à déterminer le traitement et la posologie à appliquer à un malade donné pour permettre une action curative (Armitage & Gehan 1974; Hermanek 1999; Ohno-Machado 2001).

Les études pronostiques, réalisées sur des sujets malades pris en charge en structure de soins, peuvent être réalisées à partir de données recueillies de différentes façons :

- Le recueil prospectif sur des nouveaux malades (cohorte de cas) entrant à l'hôpital à partir d'une date fixée pour le début de l'étude constitue la méthodologie la plus fiable et minimise le nombre de données manquantes (Hermanek 1999).

- L'utilisation des données d'une cohorte prospective de population générale est également possible quand le nombre de nouveaux malades est important et que leur suivi se prolonge pendant une durée suffisante pour permettre l'étude des facteurs pronostiques (Shlipak & Stehman-Breen 2005).

Ainsi, par exemple, la cohorte de Framingham aux Etats-Unis a étudié l'impact de facteurs cardiovasculaires chez des sujets ayant un diabète ou une maladie métabolique (Ingelsson et coll. 2007).

- Les registres de morbidité, définis par un recueil permanent et exhaustif de tous les cas d'une maladie donnée à partir d'une date donnée sur une zone géographique définie, permettent l'étude des facteurs pronostiques quand le suivi des sujets malades est organisé et que le recueil des facteurs pronostiques est réalisé.

L'avantage majeur des registres tient à la généralisation possible des résultats car le recueil est exhaustif (Shlipak & Stehman-Breen 2005). Un certain nombre de recueils de données de patients malades est appelé improprement 'registre' par leurs investigateurs, alors qu'ils correspondent plutôt à des séries ou des cohortes de cas. En effet, l'appellation registre ne devrait pas être utilisée car la plupart de ces recueils ne sont pas exhaustifs (Bosacki et coll. 2005; Cazalets et coll. 2003). Le nombre limité de registres s'explique en partie par la lourdeur logistique de leur mise en place, la nécessité d'avoir des critères diagnostiques consensuels et de pouvoir repérer facilement et exhaustivement les sujets malades.

- L'utilisation des données issues d'un essai clinique à des fins de recherche épidémiologique est possible.

Certains essais cliniques mis en place pour évaluer l'effet d'un traitement peuvent être utilisés pour étudier d'autres facteurs associés à la progression de cette maladie. Par exemple, les données recueillies dans des essais cliniques dans le domaine des maladies rénales ont été utilisées par la suite pour répondre à des questions de recherche observationnelle sur la progression des maladies (Shlipak & Stehman-Breen 2005). Les avantages de l'utilisation de données d'essais cliniques sont qu'elles ont été collectées de manière rigoureuse et que les événements ou « outcomes » sont généralement bien renseignés. La limitation principale de l'utilisation de ces données est sa difficile généralisation à l'ensemble des malades, car la participation des sujets fait appel au volontariat et à des critères d'éligibilité restreints

(Shlipak & Stehman-Breen 2005). Par exemple, les personnes âgées, les enfants ou les femmes enceintes vont être dans la majorité des cas exclues des essais cliniques.

Ces différentes méthodologies (cohorte de cas, registres, essais cliniques...) sont cependant coûteuses et mobilisatrices de temps mais ont l'avantage d'avoir été créées à des fins de recherche (Shlipak & Stehman-Breen 2005).

- Le recueil rétrospectif à partir de dossiers cliniques archivés constitue une autre possibilité qui nécessite un retour au dossier « papier » du malade.

L'avantage de ce type de recueil est la rapidité d'obtention des données par rapport au recueil prospectif, cependant, les données manquantes seront plus importantes. Les données manquantes peuvent être dues à un non report sur le dossier de résultats d'examen par oubli ou parce qu'ils étaient négatifs. Un biais de classement pourra alors se produire. Il peut être alors nécessaire de demander des renseignements complémentaires aux médecins traitants pour certaines variables pronostiques. Si les données manquantes sont trop nombreuses, on peut être amené à abandonner l'étude de la variable ; dans le cas où elles sont moins nombreuses, pour éviter de « perdre » ces observations lors de l'analyse statistique, on peut leur affecter un code spécial, créant une nouvelle modalité pour la variable étudiée. Un problème d'objectivité lors du codage du questionnaire ne peut par ailleurs être exclu. En effet, l'enquêteur qui remplit les questionnaires peut se laisser influencer et interpréter des renseignements incomplets lorsqu'il connaît l'évolution d'un malade, provoquant l'apparition d'un biais de classement. Par exemple, s'il hésite sur l'existence d'une métastase, il peut avoir tendance à noter ce signe présent si le sujet est décédé quelques semaines plus tard et absent si le sujet est encore en vie.

- Enfin, l'utilisation des informations médicales ou médico-administratives informatisées représente une possibilité séduisante pour réaliser des études pronostiques à condition de disposer de données de suivi et de disposer de la variable pronostique que l'on veut étudier.

## **2. Les facteurs pronostiques du MCI et des démences**

### **2.1. Facteurs pronostiques du MCI**

Par définition, les sujets ayant un MCI définissent un groupe de sujets à haut risque d'évolution vers la démence. L'évènement étudiée lors des études pronostiques sera alors préférentiellement la conversion en démence en précisant si possible le type de démence.

Le risque de conversion d'un MCI en démence de type Alzheimer est estimé entre 10 et 17% par an chez les patients pris en charge en clinique de la mémoire (Devanand et coll. 1997; Morris et coll. 2001; Petersen et coll. 1999). Ce risque de conversion a été estimé à 11.1 % dans une étude de sujets MCI de population générale suivis durant 3 ans (Ritchie et coll. 2001).

Chez les patients ayant un MCI de type amnésique, une altération de la mémoire épisodique et sémantique, du processus d'attention et de la 'vitesse mentale' prédirait la conversion en démence (Chong & Sahadevan 2005; Tabert et coll. 2006).

Un âge élevé serait associé à une atrophie hippocampique chez des patients ayant un MCI, suggérant son association avec une démence de type Alzheimer (van de Pol et coll. 2007). Selon une étude de patients pris en charge en structure de soins, le niveau d'éducation et le sexe ne seraient pas prédictifs de conversion en démence chez des patients MCI, mais ces facteurs augmenteraient bien le risque de MCI (Kryscio et coll. 2006). Selon plusieurs études longitudinales, certaines anomalies vues sur l'imagerie neurologique sont prédictives de conversion en démence chez les MCI amnésiques (Chong & Sahadevan 2005; Devanand et coll. 1997). Ainsi, une diminution des volumes du cortex entorhinal et hippocampiques ou l'atrophie du lobe temporal médian seraient prédictifs de conversion en démence de type Alzheimer. Une diminution du débit sanguin cérébral dans la région frontale gauche objectivée en neuroimagerie fonctionnelle serait également prédictif de conversion en maladie d'Alzheimer. Chez les patients ayant un MCI de type amnésique, l'allèle APOE  $\epsilon$ 4 serait prédictif de conversion en démence de type Alzheimer (Chong & Sahadevan 2005; Devanand et coll. 2007).

## **2.2. Facteurs pronostiques des démences**

Les facteurs pronostiques des démences sont principalement ceux qui vont conditionner la rapidité ou non du déclin des fonctions cognitives et exécutives, la sévérité de la maladie, la charge ressentie par l'aidant naturel, l'institutionnalisation éventuelle d'un patient et le taux de survie.

De nombreux facteurs pronostiques sont discutés dans la littérature. Même si ces facteurs semblent vraisemblablement liés au pronostic, la manière dont ils agissent sur le déclin cognitif, l'institutionnalisation ou la survie est dans la majorité des cas encore débattue. Ainsi, les facteurs que nous citons ci-dessous ne sont pas considérés comme établis.

### **2.2.1. Facteurs associés à la progression de la sévérité des démences**

Le déclin des fonctions cognitives et celui des fonctions exécutives sont souvent associés dans les démences (Lechowski et coll. 2005). Cependant, les troubles des fonctions exécutives sont plus souvent décrits dans les démences vasculaires où ils prédominent sur les troubles des fonctions cognitives (Looi & Sachdev 1999).

Les patients ayant une maladie d'Alzheimer auraient un déclin de leurs fonctions cognitives plus rapide lorsqu'ils sont jeunes (Teri et coll. 1995) et ceux ayant une démence plus sévère auraient un déclin de leurs fonctions cognitives plus rapide que les patients ayant une démence moins sévère (Teri et coll. 1995). Le sexe ne modifierait pas le déclin des fonctions cognitives et exécutives (Teri et coll. 1995).

Le rôle du niveau d'éducation sur le déclin des fonctions cognitives est encore controversé. Certaines études montrent que les patients ayant une maladie d'Alzheimer et un haut niveau d'éducation ont un déclin des fonctions cognitives plus élevé que les patients ayant un bas niveau d'éducation (Stern et coll. 1999; Teri et coll. 1995) (Rasmusson et coll. 1996; Valenzuela & Sachdev 2006; Wilson et coll. 2004). Cependant, certaines études ne retrouvent pas de différence de déclin selon le niveau d'éducation (Bowler et coll. 1998; Del Ser et coll. 1999; Mortimer et coll. 1992; Suh et coll. 2004) ou même un déclin plus élevé chez les bas niveaux d'éducation (Fritsch et coll. 2002). Le niveau d'éducation n'aurait pas d'effet sur le déclin des fonctions exécutives (Teri et coll. 1995).

L'apparition des IACHe a ralenti le déclin des fonctions cognitives et surtout des fonctions exécutives chez des sujets ayant une maladie d'Alzheimer, au moins à court terme (Behl et coll. 2006; Lanctot et coll. 2003). Leur effet à long terme reste controversé.

D'autres facteurs, comme l'existence de signes moteurs dans la maladie d'Alzheimer augmenterait le déclin des fonctions cognitives et exécutives (Scarmeas et coll. 2005).

Enfin de nombreux autres facteurs ont été étudiés en relation avec le déclin cognitif de la démence ou de la maladie d'Alzheimer : facteurs de risque vasculaires, prise en charge de facteurs de risque vasculaires (en particulier traitement d'une hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie), traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens, facteurs de susceptibilité génétique (allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE) (Martins et coll. 2005; Panza et coll. 2005; Panza et coll. 2006) ... avec des résultats contradictoires ou qui nécessiteraient d'être confirmés.

### **2.2.2. Facteurs associés à l'institutionnalisation**

Les résultats des études s'intéressant aux facteurs pronostiques de l'institutionnalisation vont être difficilement comparables d'une étude à l'autre, car l'institutionnalisation va dépendre de facteurs liés à la maladie mais également de facteurs locaux : pays, nombre de places disponibles, prix, ...

Selon des études en population, quels que soient le sexe et l'âge, les personnes ayant une maladie d'Alzheimer ont un risque plus élevé d'entrée en institution que des personnes non démentes (Banaszak-Holl et coll. 2004; Jagger et coll. 2000). Le délai médian d'entrée en institution une fois la démence déclarée a été estimé à 3.1 ans dans une étude de données cliniques réalisée aux Etats-Unis (Heyman et coll. 1997).

Le risque d'institutionnalisation augmente avec l'âge (Banaszak-Holl et coll. 2004; Becker et coll. 2006; Ruitenberg et coll. 2001) de manière similaire chez des personnes démentes ou non (Jagger et coll. 2000). Chez les sujets déments, le risque augmente également avec la sévérité de la dépendance fonctionnelle ou cognitive (Banaszak-Holl et coll. 2004; Becker et coll. 2006; Ruitenberg et coll. 2001; Scarmeas et coll. 2005). Certaines maladies, telles que le diabète, les troubles psychiatriques ou l'incontinence, augmentent le risque d'institutionnalisation des personnes démentes (Banaszak-Holl et coll. 2004).

Les femmes ayant une démence auraient plus de risque d'être en institution que les hommes ayant une démence (Becker et coll. 2006; Jagger et coll. 2000), ces résultats ont cependant été contestés (Banaszak-Holl et coll. 2004).

Le traitement par IChE retarderait l'entrée en institution. Une étude a montré que le risque d'institutionnalisation était diminué par rapport à des sujets déments non-traités par IChE dans les 2 ans suivant la première prescription d'IChE (Becker et coll. 2006). Cependant, selon cette étude, la proportion de sujets entrant en institution serait similaire dans les groupes traités/non traités après 3 ans de prescription, relançant la controverse sur l'intérêt de ces traitements à long terme.

D'autres facteurs ont vraisemblablement un impact sur l'institutionnalisation, tels que les différentes aides aux personnes dépendantes, la disponibilité de la famille, le statut marital, les ressources financières ou encore les coutumes sociales (Jagger et coll. 2000). Ainsi, par exemple, vivre avec son(sa) conjoint(e) diminue le risque d'institutionnalisation (Banaszak-Holl et coll. 2004; Becker et coll. 2006). Le risque d'institutionnalisation diminue également lorsque le revenu de la personne démente ou de son entourage augmente.

### **2.2.3. Facteurs associés à la survie**

La durée de survie actuelle des patients une fois la démence déclarée est estimée entre 3 et 4.5 ans dans la population générale (Helmer et coll. 2001; Wolfson et coll. 2001).

Dans la plupart des études en population, le risque de décès est augmenté chez les sujets déments par rapport aux non déments (Jagger et coll. 2000). Le risque de décès chez les sujets déments est plus important chez les hommes, et augmente également avec la sévérité de la démence (Jagger et coll. 2000) et avec l'âge (Freels et coll. 2002; Ruitenberg et coll. 2001). Toutefois, l'implication de l'ensemble de ces facteurs est encore discutée. En effet Jagger *et coll.* montrent dans une revue de la littérature que certains auteurs ne retrouvent pas l'effet de l'âge, du sexe ou de la sévérité de la démence sur la survie des patients déments (Jagger et coll. 2000).

De faibles performances cognitives augmenteraient le risque de décès (Ruitenberg et coll. 2001). Les patients ayant une maladie d'Alzheimer auraient par ailleurs une moins bonne survie quand ils ont des difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne (Freels et coll. 2002). D'autres facteurs, comme l'existence de signes moteurs dans la maladie d'Alzheimer augmenterait le risque de décès (Scarmeas et coll. 2005). Les difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne et une dépendance fonctionnelle seraient associées à de faibles performances cognitives, elles-mêmes liées à la sévérité de la maladie d'Alzheimer (Zekry et coll. 2008).

Le type de démence modifie la durée de survie. Dans la majorité des études, les patients ayant une maladie d'Alzheimer ont une meilleure survie que les patients ayant une

démence vasculaire (Aevarsson et coll. 1998; Brodaty et coll. 1993; Fitzpatrick et coll. 2005; Katzman et coll. 1994; Knopman et coll. 2003; Landi et coll. 1999; Molsa et coll. 1995; Nielsen et coll. 1991; Skoog et coll. 1993; Tatemichi et coll. 1990). Ces résultats ne sont cependant pas retrouvés dans de récentes études, mettant en évidence une meilleure survie chez les patients ayant une démence vasculaire par rapport à ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Aguero-Torres et coll. 1998; Freels et coll. 2002; Rockwood et coll. 2000b).

Le niveau d'éducation est également un facteur modifiant la survie des patients ayant une démence. Cependant, la manière dont il modifie cette survie est encore discutée. Pour la maladie d'Alzheimer, certains auteurs retrouvent en effet une moins bonne survie chez les patients ayant un haut niveau d'éducation (Freels et coll. 2002; Stern et coll. 1999), alors que d'autres auteurs mettent en évidence cette moins bonne survie chez les patients ayant un niveau d'éducation plus bas (Aguero-Torres et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 2002; Fritsch et coll. 2001; Geerlings et coll. 1997; Helmer et coll. 2001; Larson et coll. 2004; Qiu et coll. 2001).

Enfin, certains traitements prescrits modifieraient la survie. Selon une étude de données cliniques, le traitement par antihypertenseur augmenterait le risque de décès, alors que la prise d'aspirine ou d'antiagrégant plaquettaire améliorerait la survie chez des patients ayant une démence vasculaire (Freels et coll. 2002). Cette étude portait cependant sur un nombre limité de patients ayant une démence vasculaire (n=79) avec 31 décès. L'effet des anticholinestérasiques sur la survie n'est pas établi aujourd'hui.

Au total, comme pour les facteurs de risque des démences, les facteurs pronostiques des démences sont encore aujourd'hui mal connus. La connaissance de ces facteurs pronostiques est cependant d'un intérêt majeur lorsqu'ils sont modifiables. En effet, ils permettent d'améliorer la décision clinique en proposant les meilleures stratégies de prise en charge des patients déments. Par ailleurs, ils pourraient avoir un impact sur la prévalence de la maladie. En effet, pour les facteurs modifiables, leur connaissance au stade du MCI pourrait permettre de retarder l'apparition de la démence et diminuer ainsi sa prévalence (Brookmeyer et coll. 1998). Inversement, une action sur ces facteurs pronostiques au stade de démence augmentera la prévalence de la démence. Leur connaissance peut ainsi être utile pour modéliser des projections de prévalence des démences.

## **TRAVAUX PERSONNELS.**

## 1. Présentation générale

Les articles présentés dans cette thèse ont tous été réalisés à partir de la même base de données, celle des patients pris en charge au CMRR de Lille – Bailleul depuis 1995.

Les deux premiers papiers concernent l'étude de facteurs pronostiques chez les patients au stade de démence alors que le troisième papier les étudie au stade du MCI. Pour cela, une sélection de la population prise en charge au CMRR de Lille – Bailleul a été réalisée.

Le premier article concerne l'analyse du déclin des fonctions cognitives et de la mortalité selon le niveau d'éducation, en prenant en compte la sévérité de la maladie d'Alzheimer (MA). Cette étude a été réalisée au sein de 670 patients ayant une maladie d'Alzheimer 'probable' pris en charge au CMMR entre 1995 et 2001.

Le deuxième article concerne la comparaison des caractéristiques démographiques à l'inclusion, de la survie et du déclin cognitif de 970 patients pris en charge au CMMR entre 1995 et 2001 et ayant une démence vasculaire, une 'MA avec MCV' et une maladie d'Alzheimer.

Le troisième article a testé, chez 170 sujets ayant un MCI pris en charge au CMMR entre 1997 et 2001, l'hypothèse que les hypersignaux de la substance blanche visualisés à l'IRM augmentaient le risque de conversion vers la démence.

## **2. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level.**

Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, Pasquier F. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dementia and Geriatric Cogn. Dis.* 2008;25:74-80.

## **2.1. Présentation du travail**

Des études épidémiologiques suggèrent que les personnes ayant un haut niveau d'éducation ont une incidence et une prévalence de la maladie d'Alzheimer moins élevées que les sujets ayant un bas niveau d'éducation (Bowler et coll. 1998; Hall et coll. 2000; Letenneur et coll. 1999; Valenzuela & Sachdev 2006).

Une des hypothèses pouvant expliquer cette observation est celle de la « réserve cognitive » (Stern et coll. 1999). Certaines études montrent que les patients ayant une maladie d'Alzheimer et un haut niveau d'éducation ont un déclin des fonctions cognitives plus élevé que les patients ayant un bas niveau d'éducation (Rasmusson et coll. 1996; Stern et coll. 1999; Teri et coll. 1995; Valenzuela & Sachdev 2006; Wilson et coll. 2004) Les patients ayant un haut niveau d'éducation, grâce à une meilleure « réserve » synaptique et de meilleures capacités d'adaptation à leurs lésions, compenseraient plus l'impact des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Au-delà d'un certain seuil de lésions, les capacités de compensation des hauts niveaux d'éducation seraient dépassées et le déclin de leurs fonctions cognitives rejoindrait puis deviendrait plus important que celui des bas niveaux d'éducation. Certains auteurs pensent que le niveau d'éducation reflèterait un certain niveau d'activités sociales ou de loisir, facteurs expliquant en réalité la réserve cognitive (Valenzuela & Sachdev 2006). Cependant, certaines études ne retrouvent pas de différence de déclin selon le niveau d'éducation (Bowler et coll. 1998; Del Ser et coll. 1999; Mortimer et coll. 1992; Suh et coll. 2004) ou même un déclin plus élevé chez les bas niveaux d'éducation (Fritsch et coll. 2002).

Un autre corollaire de l'hypothèse de la « réserve cognitive » est que le délai entre le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer et le décès, autrement dit la survie après le diagnostic, devrait être plus court chez les patients ayant un haut niveau d'éducation (Wilson et coll. 2006). Cependant, les études sur le sujet montrent des résultats discordants (Aguero-Torres et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 2002; Freels et coll. 2002; Fritsch et coll. 2001; Geerlings et coll. 1997; Helmer et coll. 2001; Larson et coll. 2004; Qiu et coll. 2001; Stern et coll. 1995).

Des durées de suivi très variables ou un faible nombre de patients peuvent en premier lieu expliquer ces discordances. Par ailleurs, comme le déclin du MMSE n'est pas linéaire au cours du temps (Helmes et coll. 2002) et que les bas niveaux d'éducation ont des scores de MMSE plus bas lors des premières évaluations (Amieva et coll. 2005), les différences de déclin de MMSE selon l'éducation, observées dans la littérature, peuvent refléter des

différences de sévérité de la maladie d'Alzheimer selon le niveau d'éducation plutôt qu'une différence réelle due à l'éducation. Cependant, la plupart des études ne prennent pas en compte la sévérité de la maladie d'Alzheimer, par exemple en ajustant sur les évaluations initiales des échelles cognitives comme le MMSE ou la DRS (Fritsch et coll. 2002; Teri et coll. 1995).

Ainsi, le rôle du niveau d'éducation sur le déclin des fonctions cognitives et la mortalité des patients ayant une maladie d'Alzheimer est encore controversé.

L'objectif de notre étude était d'analyser le déclin des fonctions cognitives et la mortalité selon le niveau d'éducation, en prenant en compte la sévérité de la maladie d'Alzheimer (MA), au sein d'une large cohorte de patients ayant une maladie d'Alzheimer prise en charge au centre de mémoire de ressource et de recherche (CMRR) de Lille-Bailleul.

## **2.2. Présentation de l'étude**

La population de l'étude était constituée de 670 patients ayant une maladie d'Alzheimer s'étant adressé au CMRR de Lille-Bailleul entre 1995 et 2001 et répondant aux critères d'éligibilité suivants : avoir consulté au moins deux fois au CMRR et avoir eu une évaluation de leurs fonctions cognitives par une échelle de Mattis (DRS) dans l'année de leur première visite au CMRR.

Le niveau d'éducation a été évalué de manière qualitative en trois classes, selon le nombre d'années de scolarisation : bas (B :  $\leq 8$  ans), intermédiaire (I : 9-12 ans) et haut (H :  $> 12$  ans).

Tous les sujets remplissaient les critères du NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer 'possible', 'probable' ou 'certaine' (McKhann et coll. 1984).

Les patients ont été suivis tous les 6-12 mois au CMRR de Lille-Bailleul. Le déclin des fonctions cognitives a été évalué par le MMSE lors de chaque visite (Folstein et coll. 1975). La réalisation de l'échelle de Mattis (DRS) nécessitant plus de temps, 386 patients ont bénéficié d'au moins deux mesures de cette échelle durant la période d'étude. Le déclin annuel moyen pour chacune des mesures cognitives (MMSE et DRS) était défini comme la différence entre le score lors de la dernière évaluation et celui lors de la première évaluation, divisé par la différence de temps correspondante, en années. Une analyse du déclin cognitif en utilisant les mesures répétées du MMSE a également été réalisée avec un modèle mixte de régression à effets aléatoires. Ce modèle n'a pas pu être utilisé pour les mesures de DRS en raison du moindre nombre d'observations disponibles. Le modèle mixte de régression à effets

aléatoires permet de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées du MMSE chez un même sujet. De plus, ce modèle est robuste avec les données manquantes en permettant l'analyse de données répétées d'un nombre variable d'observations selon les sujets.

### **2.3. Résumé des résultats**

Parmi les sujets de l'étude, 91 avaient une maladie d'Alzheimer possible, 570 une maladie d'Alzheimer probable et 9 une maladie d'Alzheimer certaine. Les sujets de l'étude ont été suivis en moyenne  $3.0 \pm 0.9$  ans, de manière similaire au sein des trois groupes d'éducation.

A l'inclusion, les scores de MMSE et DRS étaient plus élevés dans les groupes ayant un niveau d'éducation intermédiaire ou élevé par rapport au groupe ayant un bas niveau d'éducation, même après ajustement sur l'âge, le sexe, le traitement par anticholinestérasiques (IACHÉ), le diabète, l'hypertension artérielle et la présence de lésions vasculaires à l'IRM.

Les déclinés annuels non ajustés du MMSE et de la DRS étaient respectivement de  $2 \pm 3$  et  $8 \pm 14$  points pour l'ensemble de la cohorte et n'étaient pas significativement différents entre les trois groupes. Après ajustement sur l'âge, le sexe, les IACHÉ, le diabète, l'hypertension artérielle, la présence de lésions vasculaires à l'IRM et le MMSE initial, le déclin annuel de la DRS était significativement plus élevé dans les groupes ayant un niveau d'éducation intermédiaire (11 points, erreur standard de la moyenne (ESM)=3) ou élevé (9 points, ESM=3) par rapport au groupe ayant un bas niveau d'éducation (6 points, ESM=2),  $p=0.05$ ). En prenant en compte des ajustements supplémentaires sur la DRS à l'inclusion et un terme quadratique pour la variable temps (introduction dans le modèle d'un terme temps au carré), le déclin du MMSE était significativement plus élevé dans les groupes ayant un niveau d'éducation intermédiaire ou élevé par rapport au groupe ayant un bas niveau d'éducation ( $p<0.0001$ , cf. Figure 1 de l'article).

A la fin de la période de suivi, le pourcentage de décès était similaire dans les trois groupes d'éducation, avec 11% des patients décédés dans l'ensemble de la cohorte. Après ajustement sur l'âge, le sexe, les IACHÉ, le diabète, l'hypertension artérielle et la présence de lésions vasculaires à l'IRM, le risque de décès ne différait pas selon le niveau d'éducation (cf. figure 2 de l'article). Ces résultats étaient inchangés en utilisant un modèle de Cox à entrée retardée, modèle permettant de modéliser à partir du début de la maladie et non de la 1<sup>ère</sup> consultation.

## **2.4. Discussion des résultats**

Nos résultats sur le déclin des fonctions cognitives sont en accord avec l'hypothèse de la réserve cognitive.

En revanche, nos résultats ne mettent pas en évidence d'effet du niveau d'éducation sur la mortalité une fois la maladie d'Alzheimer déclarée. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette observation : tout d'abord, le niveau d'éducation peut n'avoir aucun effet sur la mortalité (Aguero-Torres et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 2002; Fritsch et coll. 2001; Geerlings et coll. 1997; Larson et coll. 2004; Qiu et coll. 2001). Enfin, nos patients étaient plus jeunes et avaient un stade de démence moins avancé que dans les études mettant en évidence un effet de l'éducation sur la mortalité (Freels et coll. 2002; Stern et coll. 1995). A la fin de la période de suivi dans notre étude (3.5 ans après la première visite au centre) les patients ayant un haut niveau d'éducation avaient atteint le score de MMSE des patients ayant un bas niveau d'éducation. Il est ainsi possible que, si l'effet existe, il ne soit pas encore perceptible dans notre cohorte. Ces résultats peuvent également être dus à un manque de puissance dans notre étude : la puissance était cependant de 80% pour mettre en évidence un risque de décès de 1.8 pour les patients ayant un haut par rapport à ceux ayant un bas niveau d'éducation. Ce risque relatif (RR) de décès de 1.8 était celui qui a été mis en évidence dans l'étude de Stern et coll montrant un risque de décès plus important chez les hauts niveaux par rapport aux bas niveaux d'éducation (Stern et coll. 1995). Enfin, le niveau d'éducation a été recueilli de manière qualitative lors de l'interrogatoire du patient, le nombre exact d'années de scolarité aurait certainement permis d'étudier plus finement l'effet du niveau d'éducation.

Ce travail nous a permis de mettre en évidence, au sein d'une cohorte de patients ayant une maladie d'Alzheimer et se référant à une structure de soins, un déclin des fonctions cognitives plus important mais une mortalité similaire chez les hauts niveaux d'éducation par rapport aux bas niveaux d'éducation. Ils soulignent par ailleurs la difficulté de l'analyse du déclin des fonctions cognitives du fait de la complexité de la prise en compte du stade de progression de la maladie d'Alzheimer, de l'absence d'instrument de suivi des fonctions cognitives à la fois simple d'utilisation et sensible aux faibles variations au cours du temps ou de la non linéarité du déclin des fonctions cognitives.

## Cognitive Decline and Survival in Alzheimer's Disease according to Education Level

A. Bruandet<sup>a</sup> F. Richard<sup>a</sup> S. Bombois<sup>b</sup> C.A. Maurage<sup>c</sup> I. Masse<sup>b</sup>  
P. Amouyel<sup>a</sup> F. Pasquier<sup>b</sup>

<sup>a</sup>INSERM, U744, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille 2, <sup>b</sup>EA2691 and CHR et Université de Lille 2, Clinique Neurologique, CMRR, Hôpital Salengro, and <sup>c</sup>INSERM, U837, CHR et Université de Lille 2, Lille, France

### Key Words

Alzheimer's disease · Cognition · Education · Cognitive reserve hypothesis · Longitudinal studies · Disease progression

cohort, highly educated patients had a faster cognitive decline than less educated patients but similar mortality rates. Our findings support the cognitive reserve hypothesis.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

### Abstract

**Objective:** We tested the hypothesis that a higher education level is associated with faster cognitive decline and lower survival in a cohort of 670 Alzheimer's disease patients, followed for 3.5 years at the Lille-Bailleul memory centre. **Methods:** The patients were categorized in 3 groups according to educational levels: low ( $\leq 8$  years), intermediate (9–12 years) and high ( $>12$  years). Cognitive function was measured with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Mattis Dementia Rating Scale (DRS). Survival was analyzed with a Cox model. Analyses were adjusted for age, sex, cholinesterase inhibitor treatment, diabetes, hypertension, visible vascular lesions on MRI, baseline DRS and MMSE. **Results:** The adjusted mixed random model showed that MMSE declined faster for patients with high and intermediate educational levels compared with those with a low educational level ( $p < 0.0001$ ). The mean annually adjusted DRS decline was highest for the groups with the most education ( $p = 0.05$ ). The mortality risk was not higher in the better-educated groups (high vs. low: RR = 0.84; 95% CI = 0.35–1.99, intermediate vs. low: RR = 0.82; 95% CI = 0.41–1.63). **Conclusion:** In our

### Introduction

Epidemiological studies suggest that a high educational level may protect against the occurrence of Alzheimer's disease (AD), and many [1–4] but not all [5] studies show that subjects with high educational levels have lower rates of AD incidence and prevalence than those with less education. Several hypotheses have been advanced to explain this protective effect. The first is an ascertainment bias: highly educated subjects perform slightly better on most standardized evaluation tests, such as the Mini Mental State Examination (MMSE) [6, 7]. This results in earlier detection of AD in less educated people, especially in studies that use a single threshold to identify demented subjects, regardless of education level. A second theory is the so-called brain battering hypothesis, which claims that highly educated subjects have a higher socioeconomic status, fewer cardiovascular risk factors and better access to health care than people with low educational levels [2, 8]; these factors may protect the brain from lesions that contribute to dementia [9].

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2007 S. Karger AG, Basel  
1420-8008/08/0251-0074\$24.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/dem

Prof. Florence Pasquier, MD, PhD  
Clinique Neurologique, CMRR, Hôpital Salengro  
CHRU Lille  
FR-59037 Lille (France)  
Tel. +33 3 20 44 57 85, Fax +33 3 20 44 54 93, E-Mail pasquier@chru-lille.fr

A final suggestion is the cognitive reserve hypothesis, that is, that AD patients with high educational levels can compensate for the effects of neuropathological lesions for a longer time because of their higher synaptic density and their ability to develop skills to cope with the cognitive decline associated with the degenerative process [9–14]. Thus, for a given neuropathological severity, clinical onset of the disease will occur later among highly educated patients [12, 15, 16]. The report by some authors of faster decline among these patients [12, 17–20] is also explained by the cognitive reserve hypothesis. When neuropathologic lesions reach an advanced state, highly educated patients can no longer compensate so that cognitive performance declines faster after clinical diagnosis than among less educated patients. Nevertheless, studies examining cognitive decline according to educational level report conflicting results, and some do not support the cognitive reserve hypothesis. Some authors find similar rates of cognitive decline regardless of education level [3, 8, 21, 22] or even a lower rate among those with more education [6].

Another logical corollary of the cognitive reserve hypothesis is that the time from clinical AD diagnosis to death (that is, survival after diagnosis) should be shorter in highly educated patients [23]. Again, however, studies of this topic show inconsistent results. Some do report higher mortality among highly educated subjects [24, 25], but others report similar mortality rates among people with different education levels or even higher mortality rates among less educated patients [6, 26–31]. Methodological differences between studies may account for these discrepancies. Firstly, most studies have included either relatively few AD patients or had limited follow-up periods [3, 8, 12, 17, 18, 21, 22, 32]. Secondly, since MMSE decline is not linear in AD [33] and less educated AD patients appear to perform worse at baseline examination [34], differences in rate of MMSE decline according to education level may in fact reflect different stages of AD (that is, AD progression) rather than a real difference in MMSE decline related to education. However, most studies do not adjust for AD severity [for example, by taking baseline MMSE or Mattis Dementia Rating Scale (DRS) into account] [17, 32]. The literature is thus inconclusive about both cognitive decline and survival. The aim of our study was to analyze the decline of cognitive performance and mortality according to education level, by taking into account AD severity, in a large cohort of consecutive AD patients referred to a memory centre.

## Methods

### Population

The sample included 670 AD patients referred between 1995 and 2001, examined at least twice at the University Lille-Bailleul memory centre (mean follow-up:  $3.0 \pm 0.9$  years) and with DRS measured during the year of their first visit. Education level was assessed as a qualitative variable in 3 classes, according to years of schooling: low (L:  $\leq 8$  years), intermediate (I: 9–12 years) and high (H:  $>12$  years). Hypertension was defined as a blood pressure value  $>140/90$  mm Hg (or  $>130/80$  mm Hg in diabetics) at rest on 2 separate measurements or current antihypertensive therapy; diabetes mellitus as a fasting blood glucose level  $>7$  mmol/l on 2 separate occasions or a current antidiabetic therapy. Vascular lesions were defined as vascular lesions on MRI likely to contribute to the clinical, cognitive, affective or behavioural feature of AD.

### Diagnosis Evaluation

All subjects met NINCDS-ADRDA criteria for diagnosis with 'possible', 'probable' or 'definite' AD [35]. A multidisciplinary staff conducted a standardized examination of each patient, including neurological, neuropsychological, behavioural, biological and brain imaging assessments. Whenever possible, a relative or other informant was present at the interview. Among all patients consulting at the memory centre during the study period, 32 patients with diagnosed AD died and were autopsied. The results provide evidence of the quality of the diagnoses: AD was confirmed in 30 cases, while among 2 cases which were initially diagnosed as possible AD, 1 with vascular lesions turned out to be pure vascular dementia, and the other possible AD had argyrophilic grain disease.

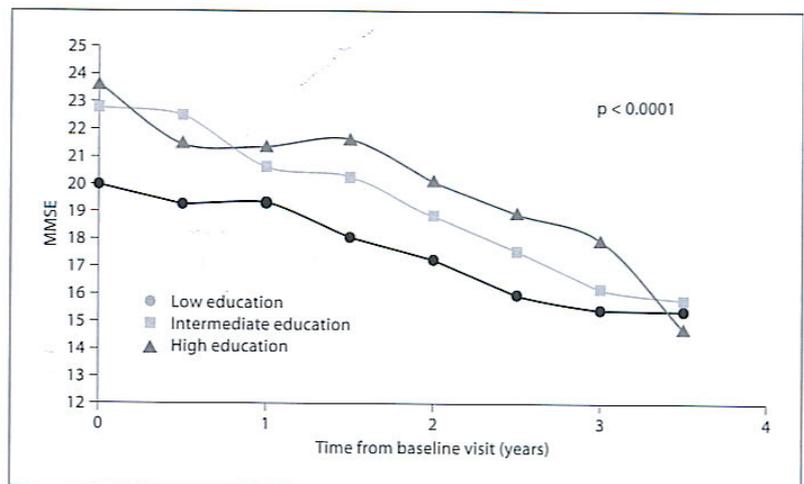
### Outcome Measures

Patients were examined every 6–12 months at the Lille-Bailleul memory centre. Cognitive decline was assessed with the MMSE at each visit [36]. Because the DRS evaluation requires more time to perform, only 386 patients had at least 2 DRS assessments during the study period. Information on death was collected from relatives or physicians. For patients who could not be contacted or were otherwise lost to follow-up, information was collected through telephone calls to next of kin or family physicians.

### Statistical Analysis

The mean annual decline for each of the cognitive variables (MMSE and DRS) was defined as the difference between the score at the last evaluation and the score at the first evaluation, divided by the time difference between first and last evaluation in years. We also used all MMSE scores recorded at any follow-up visit to describe the cognitive decline with a random effects model for repeated measures, as detailed below. The baseline MMSE score was that obtained at the first visit to the centre. To ensure sufficient statistical power, we right-censored data at 3.5 years after this first visit. All analyses were adjusted for age, sex, acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) treatment, diabetes, hypertension and vascular lesions visible on MRI. An additional adjustment for baseline MMSE and DRS was done for the MMSE decline and survival analyses and for baseline MMSE only for DRS decline analysis. MMSE decline was analyzed with a mixed random effect regression model that takes into account the correlation between

**Fig. 1.** Adjusted predicted MMSE decline in AD patients with high (>12 years), intermediate (9–12 years) and low ( $\leq 8$  years) education levels (n = 670; mixed random effect regression model).



repeated MMSE measurements of the same subjects. In addition, this model is robust with missing data and allows analysis of repeated data with variable numbers of measurements per subject. In the model, the variable 'time' was studied as number of months, but to maximize the clarity of figure 1, it presents the means of predicted adjusted values for 6-month periods. In this model, a significant time effect indicates a change in test scores over time, and a significant interaction between group and time indicates a differential change in the decline of the MMSE score according to education level. To address the non-linearity of cognitive decline, we added an additional adjustment, a time-squared term, to the model. In addition, we checked for interactions between time squared and each of the adjustment variables. Because we had only 2 DRS measurements, we used a multivariate linear regression model to test the association between the mean annual DRS decline and education.

The survival analysis, like the cognitive decline analysis, began on the date of the first visit and continued to death or was censored at 3.5 years after the first visit for those still alive then. The Cox proportional hazard model was used to assess the relative mortality risk (RR) of AD patients according to education level and actuarial analysis to predict survival curves by education level. SAS 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA) software was used for the statistical analyses.

## Results

### Baseline Characteristics

There were 91 patients with possible AD, 570 with probable AD and 9 with definite AD. Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the study population. Women were overrepresented in the less educated group ( $p = 0.0012$ ). Most of the patients (93%) received AChEI treatment, which was distributed

similarly in each education level. Age at baseline and at disease onset did not differ significantly between the 3 groups. Baseline MMSE was highest for the 2 best-educated groups and lowest for those with the least education ( $p < 0.0001$ ; post hoc test: H vs. I:  $p = 0.22$ , H vs. L:  $p < 0.0001$ , I vs. L:  $p < 0.0001$ ). Similarly, baseline DRS was highest for the 2 best-educated groups and lowest for the group with a low education level ( $p = 0.0002$ ; post hoc test: H vs. I:  $p = 0.30$ , H vs. L:  $p = 0.004$ , I vs. L:  $p = 0.007$ ). After adjustment for age, sex, AChEI treatment, diabetes, hypertension and vascular lesion, the results for cognitive status at baseline did not change. The least-educated patients had diabetes more frequently, but this trend was not significant ( $p = 0.07$ ). Those in the intermediate group tended to have vascular component lesions visible on MRI more often than the others ( $p = 0.06$ ). Hypertension distribution was similar in all 3 groups.

### Follow-Up Analysis

#### Follow-Up Characteristics

The duration of follow-up did not differ between the 3 groups (average follow-up:  $3.0 \pm 0.9$  years, table 1). Overall, 22% of the population was lost to follow-up 3.5 years after the first visit at the memory centre. These patients did not differ according to education level from the patients followed throughout the study (table 1,  $p = 0.87$ ). The patients lost to follow-up were older ( $74 \pm 8$  vs.  $72 \pm 8$  years,  $p = 0.005$ ), had AChEI treatment less often (85 vs. 95%,  $p < 0.0001$ ) and vascular component lesions on MRI more often (19 vs. 12%,  $p = 0.05$ ) than the followed patients.

**Table 1.** Baseline and follow-up characteristics of the study population by education levels

Characteristics of patients	Low education	Intermediate education	High education	p
<i>Baseline characteristics</i>	505	98	67	
Women	344 (68.1)	56 (57.1)	32 (47.8)	0.0012
MMSE	20.0 [5.6]	22.7 [6.1]	23.8 [4.1]	<0.0001
DRS	107.8 [25.9]	115.4 [27.2]	119.6 [19.5]	0.0002
Age at clinical assessment, years	72.4 [7.8]	74.1 [8.7]	72.1 [8.3]	0.12
Age at onset, years	69.1 [7.9]	70.8 [9.2]	68.3 [8.7]	0.11
Time since onset of symptoms, years	3.3 [2.4]	3.4 [2.6]	3.6 [2.9]	0.68
Probable or definite AD	437 (86.5)	88 (89.8)	54 (80.6)	0.24
AChEI treatment	468 (92.7)	90 (91.8)	62 (92.5)	0.96
Diabetes	41 (8.2)	2 (2.0)	3 (4.5)	0.07
Hypertension	144 (28.5)	25 (25.5)	16 (23.9)	0.65
Vascular lesions	62 (12.4)	21 (21.4)	9 (13.4)	0.06
<i>Follow-up characteristics</i>				
Follow-up, years	2.9 [0.9]	3.0 [0.9]	3.0 [0.9]	0.70
Lost to follow-up at 3.5 years	107 (21.2)	23 (23.5)	15 (22.4)	0.87
Annual decline of MMSE	2.2 [3.2]	2.2 [2.8]	2.7 [4.0]	0.41
Annual decline of DRS	8.1 [14.1]	10.3 [15.3]	8.1 [12.7]	0.53
Death	60 (11.9)	10 (10.2)	6 (9.0)	0.72

Figures are numbers of patients with percentages in parentheses or means with standard deviations in square brackets.

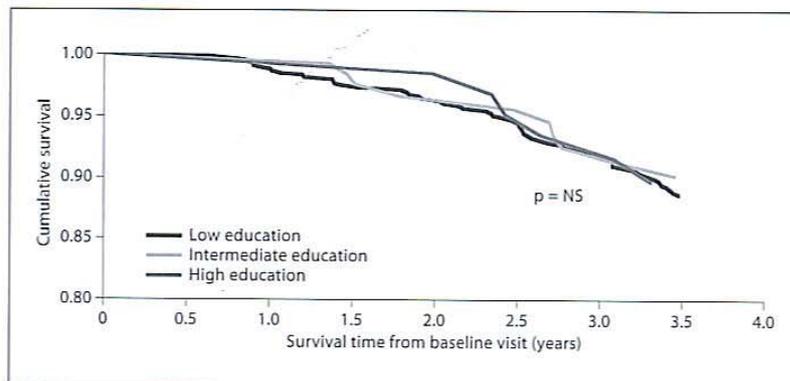
### Cognitive Decline

In univariate analysis, annual mean MMSE and DRS decline were similar in all educational levels (respectively  $2.2 \pm 3$  and  $8.4 \pm 14$  points per year, NS, table 1). Figure 1 illustrates the adjusted analysis of the MMSE decline over 3.5 years obtained with an adjusted mixed model. As expected, MMSE scores declined over time ( $p < 0.0001$ ). Unlike the univariate model, however, the rate of MMSE decline, after adjustment for age, sex, AChEI treatment, diabetes, hypertension, vascular component lesions, baseline MMSE and DRS, and a quadratic term for the time, was significantly higher for the patients in the 2 best-educated groups compared with the least-educated group (test for time squared interaction,  $p < 0.0001$ ). We adjusted for year of first visit and time of follow-up at the centre to test for a cohort effect but found none. Moreover, the analyses were unchanged after adjustment for AD type (possible, probable or definite). We searched for an interaction between education  $\times$  time squared term and vascular lesions on MRI but found none ( $p = 0.23$ ). We also looked for interactions between time squared and each of the confounding variables and found none.

After adjustment for age, sex, AChEI treatment, diabetes, hypertension, vascular component lesions, baseline MMSE and DRS, the mean annual DRS decline differed according to education: it was highest for the patients with a high ( $-9$ ; standard error of the mean = 3) and intermediate ( $-11$ ; standard error of the mean = 3) education and lowest for those with a low ( $-6$ ; standard error of the mean = 2) education level ( $p = 0.05$ ; post hoc test: H vs. I:  $p = 0.43$ , H vs. L:  $p = 0.27$ , I vs. L:  $p = 0.02$ ).

### Survival

At the end of follow-up, mortality did not differ according to education level: 11% of the AD patients had died ( $p = 0.72$ ). Among the patients who died, the mean interval from the last MMSE evaluation to the date of death was 254 days (range: 0–1,069). The mean annual decline in cognitive functions was higher for the patients who died than for others (annual MMSE decline:  $3.2 \pm 4$  vs.  $2.1 \pm 3$  points,  $p = 0.005$ ; annual DRS decline:  $13.5 \pm 24$  vs.  $7.9 \pm 13$  points;  $p = 0.03$ ). Figure 2 shows actuarial survival curves for each education level. The adjusted analysis showed that the risk of death was not higher in the more educated groups (compared with the least-educated group; H vs. L: RR = 0.84; 95% CI = 0.35–1.99,



**Fig. 2.** Adjusted actuarial survival curves from time of first visit according to education level (n = 670).

I vs. L: RR = 0.82; 95% CI = 0.41–1.63). This risk increased with age (RR = 1.04; 95% CI = 1.01–1.07), was lower for women (RR = 0.36; 95% CI = 0.23–0.58) and did not differ according to AChEI treatment (RR = 0.61; 95% CI = 0.29–1.27). Moreover, the results did not change after adjustment for AD type (possible, probable and definite).

Because the MMSE decline was higher in the patients who died, we conducted an additional adjustment for MMSE decline; it did not change the results. We searched for an interaction between baseline MMSE and MMSE decline but found none. When we used a delayed entry time model for survival analysis, to estimate survival from disease onset instead of diagnosis (time censored: 10.5 years after disease onset), the mortality risk was not higher in the more educated group (H vs. L: RR = 0.95; 95% CI = 0.55–1.65, I vs. L: RR = 0.83; 95% CI = 0.53–1.30).

### Discussion

In a large cohort of 670 consecutive AD patients referred to and followed-up at a university memory centre, we found a difference in the rate of cognitive decline according to education level. When we took AD severity into account, both the mean annually adjusted DRS rate and MMSE decline over 3.5 years were higher for the patients in the high and intermediate than in the low education groups. Mortality, on the other hand, did not differ according to education level.

Our findings concerning the cognitive decline support the cognitive reserve hypothesis [12, 17–20]. Our analysis underscores the importance of taking AD severity into account in modeling cognitive decline. The effect of education on cognitive decline was not visible in the

univariate analyses; it appeared only when we adjusted for baseline MMSE for the DRS decline analysis and for baseline DRS for the MMSE decline analysis. Moreover, in the latter analysis, taking the non-linearity of the MMSE decline into account by adjusting for a time-squared term also provided a better approach to the natural progression of the disease.

Our results for survival do not support the cognitive reserve hypothesis. Several hypotheses may explain our findings. Firstly, education levels may have no effect on mortality in AD, as shown in others studies [6, 26–31]. Secondly, our patients were younger and entered the study at an earlier stage of disease than in previous studies that have shown education to affect survival [24, 25]. At the end of the follow-up in our study, the highly educated patients had reached the MMSE level of the least-educated patients. Consequently, it is possible that the effect of education on mortality is not perceptible at this stage of AD. Although negative results may sometimes be due to a lack of power, that is probably not the case here: our study had a statistical power of 80% to detect a mortality risk of 1.8 for the most- compared with the least-educated patients. Another interesting result regarding survival is the loss of 3 points per year in the MMSE score among the patients who died. This result is in accordance with the study of Carcaillon et al. [37], which shows that the significant threshold of decline associated with a higher mortality rate was precisely a loss of 3 points per year in the MMSE score. They thus proposed the cut-off of 3 points for the definition of fast decliners.

This study has also several limitations. Patients referred to memory centres may not be representative of the general population and appear to be better educated than population-based samples [38, 39]. However, the

proportion of each education level in our study (<8 years of education, 76%) did not differ from that of the general population aged 60 years and older in the Nord district of France (1999 French census: <8 years of education, 78%, INSEE, 2004). In addition, the cognitive reserve hypothesis has been validated in both clinic-based and population-based studies [19, 24, 25]. Moreover, clinic-based studies such as ours offer more finely characterized diagnoses. All our patients had a neuroimaging examination, which is not always the case in population-based studies [24, 27, 28]. We were thus able to take the vascular lesions into account (since all patients had a comprehensive work-up with brain imaging, mostly MRI), although we note that the results were unchanged in the group without any vascular lesions. Moreover, the autopsies in our survey confirmed clinical diagnosis in almost 94% of cases. In addition, regardless of their educational level, patients consulting at a university memory centre have better access to medical care and are concerned about their health; this may be less true in general population studies.

Another limitation concerns the patients lost to follow-up. Nevertheless, we do not think that the loss of these patients biased our results. Firstly, they did not differ according to education level. In addition, the cognitive decline in the group lost to follow-up was similar to that in the patients followed up for 3.5 years (annual MMSE decline:  $2 \pm 5$  vs.  $2 \pm 3$  points,  $p = 0.92$ ; annual DRS decline:  $6 \pm 16$  vs.  $8 \pm 14$  points,  $p = 0.18$ ). In a sensitivity analysis, we hypothesized that all patients lost to follow-up had died at 3.5 years after the baseline visit: this did not change our results (H vs. L: RR = 1.02; 95% CI = 0.64–1.64, I vs. L: RR = 0.92; 95% CI = 0.63–1.35). Moreover, our study confirmed the previously described survival advantage for women and the increased risk of death with age, findings that provide evidence of its reliability [24–27, 30, 40].

To assess cognitive status at each visit, we used the MMSE score, which is a brief global cognitive test. Al-

though the MMSE is a useful screening instrument to assess level of cognitive function, it has limited value in measuring the progression of AD in individual patients for periods <3 years because of the large measurement error and substantial variation in change in annual score [41]. However, the association between education and cognitive decline was also found with the DRS. This test has shown a greater sensitivity to change with increasing dementia severity [42]. The MMSE is the test most widely used in cognitive decline studies [17, 18], and as in our study, complementary tests find concordant results [17]. All these points suggest that the association between education and cognitive decline is not spurious.

In conclusion, education seems to protect against AD incidence, as shown in many publications [1–4]. Then, once AD lesions occur, education may delay its clinical expression. This last point is precisely the cognitive reserve hypothesis we tested and confirmed. However, as Scarmeas et al. noted [14], years of schooling cannot completely capture all aspects of educational experience (that is, different quality of education in different educational systems). In the same publication, they also noted that education may simply be a surrogate for some other factor, such as income, access to health care, occupational status or leisure activity, that is not included in the models and could be truly associated with faster rates of cognitive decline. If education is confounding for these factors, the best way to test the cognitive reserve hypothesis may thus be to conduct a randomized control trial to assess the impact of, for example, mentally stimulating leisure activity [4].

### Acknowledgements

The study was supported by grants from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique: PHRC 2001 R1909).

The authors thank Nathalie Jourdan for the monitoring of the data base and Jo Ann Cahn for her attentive relecture.

### References

- 1 Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al: Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 177–183.
- 2 Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, et al: Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology* 2000;54:95–99.
- 3 Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, et al: Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:184–190.
- 4 Valenzuela MJ, Sachdev P: Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med* 2006;36:1065–1073.

- 5 Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-1712.
- 6 Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, et al: Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2001;16:369-376.
- 7 Tuokko H, Garrett DD, McDowell I, et al: Cognitive decline in high-functioning older adults: reserve or ascertainment bias? *Aging Ment Health* 2003;7:259-270.
- 8 Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, et al: An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999;122:2309-2319.
- 9 Katzman R: Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
- 10 Roe CM, Xiong C, Miller JP, et al: Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007;68:223-228.
- 11 Scarmeas N, Stern Y: Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:374-380.
- 12 Stern Y, Albert S, Tang MX, et al: Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53:1942-1947.
- 13 Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, et al: Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3:369-382.
- 14 Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, et al: Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:308-316.
- 15 Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, et al: 'Preclinical' AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-376.
- 16 Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and 'preclinical' Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:358-368.
- 17 Teri L, McCurry SM, Edland SD, et al: Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50A:M49-M55.
- 18 Rasmusson DX, Carson KA, Brookmeyer R, et al: Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1996;31:133-147.
- 19 Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, et al: Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:1198-1202.
- 20 Valenzuela MJ, Sachdev P: Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441-454.
- 21 Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, et al: Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1689-1696.
- 22 Suh GH, Ju YS, Yeon BK, et al: A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:817-824.
- 23 Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, et al: Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:356-362.
- 24 Stern Y, Tang MX, Denaro J, et al: Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 1995;37:590-595.
- 25 Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB: Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology* 2002;59:1146-1153.
- 26 Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al: Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2004;140:501-509.
- 27 Geerlings MI, Deeg DJ, Schmand B, et al: Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study. *Neurology* 1997;49:798-802.
- 28 Qiu C, Backman L, Winblad B, et al: The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* 2001;58:2034-2039.
- 29 Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B: Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:755-766.
- 30 Aguero-Torres H, Qiu C, Winblad B, et al: Dementing disorders in the elderly: evolution of disease severity over 7 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:221-227.
- 31 Helmer C, Joly P, Letenneur L, et al: Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:642-648.
- 32 Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, et al: Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *Int Psychogeriatr* 2002;14:347-363.
- 33 Helmes E, Merskey H, Fox H, et al: Profiles of cognitive decline in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:123-127.
- 34 Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, et al: The 9-year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005;128:1093-1101.
- 35 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 36 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;12:189-198.
- 37 Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, et al: Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:439-445.
- 38 Kokmen E, Ozsarfaty Y, Beard CM, et al: Impact of referral bias on clinical and epidemiological studies of Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol* 1996;49:79-83.
- 39 Massoud F, Devi G, Stern Y, et al: A clinicopathological comparison of community-based and clinic-based cohorts of patients with dementia. *Arch Neurol* 1999;56:1368-1373.
- 40 Ott BR, Lapane KI: Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:35-40.
- 41 Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, et al: Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1999;56:857-862.
- 42 Salmon DP, Thal LJ, Butters N, et al: Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology* 1990;40:1225-1230.

### **3. Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer's disease**

Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, Amouyel P, Pasquier F. Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and progressions compared to Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. deuxième révision.

### **3.1. Présentation du travail**

La description des caractéristiques cliniques et de la progression de la maladie d'Alzheimer (MA) a été le sujet de nombreuses études. Cependant, moins d'études se sont intéressées aux démences vasculaires (DV) et à la maladie d'Alzheimer lorsqu'elle est associée à une maladie cérébrovasculaire ('MA avec MCV' ou démence mixte).

Ce constat tient en partie à la difficulté d'étude de la démence vasculaire et de la 'MA avec MCV' dont les définitions sont non consensuelles et évoluent encore (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.3). Cette absence de consensus et la difficulté du diagnostic de la démence vasculaire après un accident vasculaire cérébral ont pour conséquence un risque d'erreur non négligeable lors du diagnostic de ces différents types de démence. La réalisation d'un examen d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) lors du diagnostic représente alors une aide significative pour limiter les risques d'erreur de diagnostic. Cet examen est réalisé de manière plus systématique dans les études utilisant des données de patients suivis dans les structures de soins que dans des études de population générale. La réalisation d'une étude à partir de patients pris en charge en structure de soins présente en outre l'intérêt de mesurer plus finement les caractéristiques cliniques. De plus, les cliniciens ont besoin de connaître les caractéristiques cliniques et la progression de la maladie des patients qu'ils prennent en charge.

L'objectif de notre étude était de comparer les caractéristiques démographiques à l'inclusion, la survie et le déclin cognitif de 970 patients ayant une démence vasculaire, une 'MA avec MCV' et une maladie d'Alzheimer pris en charge au centre de mémoire de ressource et de recherche (CMRR) de Lille-Bailleul.

### **3.2. Présentation de l'étude**

La population de l'étude est constituée de 970 patients ayant une démence vasculaire (n=141), une 'MA avec MCV' (n=166) et une maladie d'Alzheimer (n=663) consultants au CMRR de Lille-Bailleul entre 1995 et 2001 et répondant aux critères d'éligibilité suivants : avoir consulté au moins deux fois au CMRR et avoir eu une évaluation de leurs fonctions cognitives par une échelle de Mattis (DRS) dans l'année de leur première visite au CMRR.

Les patients ayant une démence vasculaire remplissaient les critères du NINDS – AIREN de démence vasculaire 'probable' (Berr et coll. 2007). Les patients ayant une maladie d'Alzheimer remplissaient les critères du NINCDS – ADRDA de maladie d'Alzheimer 'probable' (Luce et coll. 2001). Les patients ayant une 'MA avec MCV' remplissaient les

critères de maladie d'Alzheimer 'possible' et présentaient des signes cliniques ou à l'IRM de maladie cérébrovasculaire. Plus précisément, les patients avaient un diagnostic de 'MA avec MCV' lorsque 1) les caractéristiques neuropsychologiques et l'histoire de la maladie étaient évocatrices de maladie d'Alzheimer 'probable' 2) les lésions cérébrovasculaires étaient cliniquement significatives, excluant ainsi le diagnostic de maladie d'Alzheimer 'probable' 3) le déclin cognitif progressait de manière indépendante des événements vasculaires, et concernait tous les domaines cognitifs et 4) ne pouvant ainsi être expliqué par les seules lésions vasculaires.

L'exactitude des critères cliniques a été évaluée à partir de données d'autopsies réalisées pour 47 patients entre 1993 et 2007 : le diagnostic clinique était confirmé pour 30 patients ayant une maladie d'Alzheimer (93.8 %) et pour 14 patients ayant une 'MA avec MCV' (93.3 %). Seuls 3 patients ayant une démence vasculaire ont bénéficié d'un examen neuropathologique qui a confirmé le diagnostic.

Les examens réalisés, les procédures de suivi et la méthodologie d'analyse du déclin des fonctions cognitives étaient identiques à ceux exposés dans le travail sur le niveau d'éducation (*cf.* 1<sup>er</sup> article § 2). Un modèle de Cox à entrée retardée a été utilisé pour étudier la survie à partir de l'âge de début de la maladie. Ce modèle permet de tenir compte du fait que certains patients, ayant une date de début de la maladie connue puissent décéder avant le début de l'étude.

### **3.3. Résumé des résultats**

Les patients de la cohorte ont été suivis en moyenne  $4.7 \pm 2.7$  ans. Les patients ayant une démence vasculaire étaient plus souvent des hommes que les patients ayant une 'MA avec MCV' ou une 'MA' (*cf.* Table de l'article). Les patients ayant une 'MA avec MCV' étaient plus âgés que les autres. Le MMSE et la DRS étaient plus élevés chez les patients ayant une démence vasculaire comparés aux patients ayant une 'MA avec MCV' ou une maladie d'Alzheimer.

Le déclin annuel moyen du MMSE différait de manière significative entre les trois types de démence ( $p < 0.0001$ ) :  $0.6 \pm 2.7$  points chez les DV,  $1.5 \pm 2.3$  points chez les 'MA avec MCV' et  $2.2 \pm 2.5$  ans chez les MA. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le diabète, l'hypertension artérielle, la présence d'un informant, le MMSE et la DRS à l'inclusion, le modèle mixte de régression mettait en évidence un déclin du score de MMSE plus rapide chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer comparé aux patients ayant une démence vasculaire et similaire entre les MA et les 'MA avec MCV' et entre les

DV et 'MA avec MCV' (cf. Figure 1 de l'article). Le déclin annuel moyen de la DRS différait de manière statistiquement significative entre les trois types de démence ( $p = 0.0006$ ) :  $4 \pm 6$  points chez les DV,  $5 \pm 11$  points chez les 'MA avec MCV' et  $8 \pm 12$  ans chez les MA. Les résultats demeuraient inchangés après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le diabète, l'hypertension artérielle, la présence d'un informant et le MMSE à l'inclusion.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le diabète, l'hypertension artérielle, la présence d'un informant, le MMSE et la DRS à l'inclusion, le risque de décès était similaire pour les patients ayant une démence vasculaire et une maladie d'Alzheimer (RR 0.7 IC 95% [0.5-1.1],  $p=0.2$ ) (cf. Figure 2 de l'article). Il existait une tendance non significative de mortalité moins élevée pour les patients ayant une 'MA avec MCV' comparé aux patients ayant une maladie d'Alzheimer (RR 0.7 IC 95% [0.5-1.0],  $p=0.06$ ).

### **3.4. Discussion des résultats**

Certaines caractéristiques étudiées dans notre étude servent à l'établissement du diagnostic, comme par exemple le test du MMSE. Ainsi, pour le diagnostic de 'MA avec MCV', un des critères orientant le diagnostic est la présence de caractéristiques neuropsychologiques évocatrices de maladie d'Alzheimer 'probable', avec notamment un déclin du MMSE évocateur. Comme le diagnostic est réévalué lors du suivi du patient, il paraît ainsi peu surprenant de voir un déclin du score de MMSE plus élevé dans les 'MA avec MCV' que dans les DV. Cette circularité du raisonnement doit être à considérer pour l'interprétation des résultats.

Même si le nombre de données cliniques informatisées est important dans la base de données médicales du CMRR, certains caractéristiques cliniques ne peuvent être étudiées sans retourner au dossier papier du patient. Ainsi, par exemple, l'étude du déclin fonctionnel par des échelles comme l'ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life) serait intéressant, notamment pour l'étude de la progression des DV qui ont plutôt une atteinte des fonctions exécutives. Cependant, ces données étant informatisées depuis 2005, il est nécessaire d'attendre quelques années pour avoir le recul suffisant permettant leur étude.

Comme pour l'analyse du déclin cognitif selon le niveau d'éducation, des ajustements supplémentaires sur la DRS à l'inclusion et un terme quadratique pour la variable temps ont été ajoutés au modèle mixte de déclin du MMSE. Cependant, les résultats demeuraient inchangés avec les ajustements sur la DRS et le terme quadratique qui n'améliorait pas la vraisemblance du modèle. Les modèles les plus simples ont été présentés.

Les résultats que nous rapportons concernant la tendance à une plus faible mortalité chez les patients ayant une ‘MA avec MCV’ par rapport à ceux ayant une maladie d’Alzheimer paraissent étonnants. En effet, comme les patients ayant une ‘MA avec MCV’ étaient plus âgés que ceux ayant une maladie d’Alzheimer, nous nous attendions à une mortalité plus élevée chez ces patients. La suppression de l’ajustement sur l’âge ne modifiait pas les résultats.

Ce travail nous a permis mettre en évidence, au sein d’une cohorte de patients suivis en CMRR, que les caractéristiques démographiques à l’inclusion, la survie et le déclin cognitif de patients ayant une démence vasculaire, une ‘MA avec MCV’ ou une maladie d’Alzheimer différaient et soulignait l’importance de distinguer les ‘MA avec MCV’ des MA et des DV.

# **Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer's disease**

A Bruandet<sup>a,b</sup>, F Richard<sup>a,b</sup>, S Bombois<sup>c,d</sup>, CA Maurage<sup>d,e</sup>, V Deramecourt<sup>d,e</sup>, F Lebert<sup>c,d</sup>, P Amouyel<sup>a,b</sup>, F Pasquier<sup>c,d</sup>.

Authors' affiliations:

<sup>a</sup> INSERM, U744, Lille, France

<sup>b</sup> Institut Pasteur de Lille, Santé publique et épidémiologie moléculaire du vieillissement, Lille, France

<sup>c</sup> EA2691, Lille, France

<sup>d</sup> University Hospital of Lille, Lille, France

<sup>e</sup> INSERM, U837, Lille, France

**Corresponding author:**

Prof. Florence Pasquier, MD, PhD.

Clinique Neurologique, CMRR, Hôpital Salengro, CHRU Lille, 59037 Lille, FRANCE.

Tel: 00 33 3 20 44 57 85; Fax: 00 33 3 20 44 54 93

E mail: [PASQUIER@CHRU-LILLE.FR](mailto:PASQUIER@CHRU-LILLE.FR)

**Keywords:** Alzheimer disease, vascular dementia, mixed dementia, longitudinal studies, disease progression

Counts References: 57

Figures: 2

Tables: 1

Character count for the title (including spaces): 134

Words for the abstract: 257

Words for the text: 4583

**Abstract – Objective:** Vascular dementia (VaD) and Alzheimer’s disease with cerebrovascular disease (AD+CVD) are the leading causes of dementia after Alzheimer’s disease alone (AD). Little is known about the progression of either VaD or AD+CVD. The aim of this study was to compare demographic features, cognitive decline and survival of patients with VaD, AD+CVD and AD alone attending a memory clinic. **Methods:** This study included 970 patients who were followed at the Lille-Bailleul memory clinic, France. Cognitive functions were measured with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Dementia Rating Scale (DRS). Survival rate was analysed with a left-truncated Cox model. Analyses were adjusted for age, sex, education, hypertension, diabetes and baseline MMSE and DRS. **Results:** Of 970 patients, 141 had VaD, 663 AD alone and 166 AD+CVD. The latter were significantly older than AD or VaD patients at onset ( $71\pm7$  vs.  $69\pm9$  and  $68\pm9$  years,  $p=0.01$ ) and at first visit ( $75\pm6$  vs.  $73\pm8$  and  $72\pm8$  years,  $p=0.0002$ ). Baseline MMSE and DRS evaluations were highest for VaD compared with AD alone or AD+CVD patients ( $p<0.006$ ). Cognitive decline during follow-up was slowest for VaD, intermediate for AD+CVD, and fastest for AD alone ( $p=0.03$ ). After adjustment, compared with AD patients, mortality risk was similar for those with VaD (RR=0.7[0.5-1.1]) and tended to be lower for AD+CVD (RR=0.7[0.5-1.0]). The shorter the delay between first symptoms and first visit, the longer patients survived. **Conclusion:** This clinical cohort study shows that patients with VaD, AD+CVD and AD present different characteristics at baseline and during follow-up and underlines the need to distinguish between them.

## INTRODUCTION

Because the risk of dementia increases with age, as life expectancy has improved, dementia has become an important public health problem. Vascular dementia (VaD) is one of the leading causes of dementia after AD itself.<sup>1</sup> AD occurs alone or with cerebrovascular disease (AD+CVD, previously called mixed dementia). In autopsy series, the prevalence of VaD varies from 0 to 58% (likely values 8-15%) of dementia cases; the prevalence of AD+CVD may range from 2 to 36% (likely values 12-18%) of dementia cases.<sup>2</sup>

More up-to-date knowledge about the clinical progression of VaD and AD+CVD, specifically rates of cognitive decline and survival, would be useful for informing families, assessing the effect of interventions, such as pharmaceutical therapies, and providing data for public health planning purposes. Numerous studies describe the clinical features and course of AD alone; many fewer are available for VaD and AD+CVD, despite their high prevalence. In their literature review, Chui and Gonthier identified 13 studies published between 1985 and 1998 that compared survival of AD and VaD patients.<sup>3</sup> Since then, however, only a few new survival studies have been published, and their findings are contradictory.<sup>4-8</sup> Similarly, few studies have followed VaD or AD+CVD patients longitudinally to assess the course of their cognitive decline, and those studies have also produced conflicting results.<sup>3,9-13</sup> Moreover, none of the most recent of those studies followed cognitive decline in patients who had AD+CVD.<sup>10,11</sup> The most likely explanation for the contradictory findings in the literature is the lack of consensus about the diagnostic criteria for both VaD and AD+CVD, due in part to their clinical and pathological heterogeneity and the multiple pathological subtypes. Thus, some studies used the Hachinski Ischaemia Score,<sup>14</sup> others the NINDS-AIREN criteria<sup>15</sup> or the ICD criteria<sup>16</sup> for VaD diagnosis. In 2004, Roman et al. proposed the concept of “vascular cognitive disorder” to group impairments and dementia with a vascular component into one entity. It includes “vascular cognitive impairment”, characterised by a specific cognitive profile involving preserved memory with impairments in attentional and executive functioning, VaD, including cases of dementia resulting from cerebral hypoxic ischaemic lesions or hemorrhagic brain lesions, and AD+CVD, characterised by the existence of AD with vascular lesions that contribute to the alteration of cognitive functions.<sup>17,18</sup> Moreover, the diagnosis of dementia after a stroke is complicated because dementia is not always a direct consequence of cerebrovascular lesions;<sup>19</sup> in some case it may be due instead to the cumulative effect of cerebrovascular and degenerative lesions. Many patients admitted for stroke have pre-existing cognitive decline or undiagnosed dementia, which means that their

post-stroke dementia may be due to degenerative lesions.<sup>20,21</sup> Indeed, one third of post-stroke dementia cases are due to AD.<sup>20,22-24</sup> The risk of erroneous VaD diagnosis is therefore not insubstantial.<sup>25</sup> Neuroimaging helps significantly to limit misclassifications,<sup>26,27</sup> but although some recent studies perform neuroimaging for their patient, the practice is not generalised.<sup>6,7</sup> Differences in populations under study, population- vs. clinic-based, may also explain the conflicting results in the literature. Clinic-based subjects may not be representative of the general population; for example, they appear to be better educated than population-based subjects. On the other hand, clinic-based studies offer more finely characterised diagnoses; in particular, neuroimaging is available more often in clinic-based studies. Moreover, other clinical characteristics, such as vascular risk factors, are more easily measured in clinic-based settings. While clinic-based samples may not be the most appropriate design for estimating the incidence of dementia in the population, they offer the possibility of following well-characterised demented patients and taking their clinical features into account in analyses. Only four recent studies have clinic-based settings:<sup>4,8,10,11</sup> they also had limited populations, no systematic MRI and conflicting results.

The aim of this clinical cohort study was to compare demographic characteristics at baseline, survival, and cognitive decline in patients with probable and definite VaD, AD+CVD and AD alone, among 970 outpatients who had brain imaging as part of their follow-up at the Lille-Bailleul memory clinic.

## **METHODS**

### **Subjects**

Between 1995 and 2001, 3545 new consecutive patients diagnosed with VaD, AD+CVD and AD were examined at the Lille-Bailleul memory clinic. Excluded from this study are the 2575 patients with a diagnosis of “possible” VaD (n=213) or AD (n=614), patients not examined at least twice during a period of at least one year (n=1602), and patients without a Dementia Rating Scale (DRS) measurement during the year of their first visit (n=146). The Lille memory clinic is a research and resource clinic; it has a local catchment zone but also serves as a resource and reference centre for the region, which explains that not all the patients examined are followed-up by the clinic. In all, 970 patients met the inclusion criteria: 14.5% had diagnoses of “probable” or “definite” VaD, 17.1% of AD+CVD, and 68.4% of AD. Patients in the study sample were followed for a mean of 4.7±2.7 years. The

mean age of the population was  $73\pm 8$  years and differed significantly from that of the population excluded ( $74\pm 9$  years,  $p=0.0004$ ). Women accounted for 64.9% of this population and did not differ significantly from the excluded population (62.6%,  $p=0.22$ ). Excluded patients had AD (76.0%) and VaD (17.4%) more often and AD+CVD (6.6%) less often than the patients studied here ( $p<0.0001$ ). Mean MMSE and DRS scores were higher in the study sample than in the excluded population (Mean MMSE:  $21.0\pm 6$  vs.  $17.5\pm 8$ ,  $p<0.0001$ ; Mean DRS:  $110.9\pm 26$  vs.  $97.5\pm 40$ ,  $p<0.0001$ ). Study patients had hypertension (36.0% vs. 20.8%,  $p<0.0001$ ) and diabetes (11.1% vs. 7.0%,  $p<0.0001$ ) more often than the excluded group.

## **Procedures**

### Diagnostic evaluation

A multidisciplinary staff conducted a standardised examination including neurological, neuropsychological, behavioural, laboratory and imaging assessments for each patient. Whenever possible, a relative or other informant was present at the interview. Subjects with AD had to meet NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the AD and Related Disorders Association) criteria for diagnosis of “probable” or “definite” AD<sup>28</sup> and subjects with VaD the NINDS-AIREN criteria (Neuroepidemiology branch of the US National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) for the diagnosis of “probable” VaD.<sup>15</sup> Subcortical ischaemic vascular dementia was defined according to more recent criteria and was found in 68.8% of our VaD sample ( $n=97$ ).<sup>17</sup> Subjects who had AD+CVD had to meet the clinical criteria for possible AD and present clinical or brain imaging evidence of relevant CVD. More specifically, we classified patients as having AD+CVD (or “Mixed dementia”) when: 1) a clinical history suggestive of “probable Alzheimer disease”. A stepwise progression is suggestive of cerebrovascular disease but not mandatory since progressive cognitive impairment may occur in extensive white matter lesions. 2) a normal clinical examination or focal neurological signs suggestive of cerebrovascular disease<sup>29</sup> 3) a neuropsychological profile suggestive of “probable Alzheimer disease” with progressive impairment of episodic memory and two or more other domains of cognition (impairment of encoding, recall and storage of information, with a delayed recall worse than the immediate recall), associated with a pattern of cognitive

deficit suggesting vascular lesions with prominent executive dysfunction (slowed information processing, impairment in the ability to shift from one task to another, and deficits in the ability to hold and manipulate information) more severe than expected in “pure” probable Alzheimer disease 4) MRI-scans showing abnormalities seen in Alzheimer disease with medial temporal lobe atrophy, and relevant cerebrovascular disease including large vessel infarct, or strategic infarct (thalamus or basal ganglia) or multiple basal ganglia and white matter lacunes, or extensive periventricular white matter lesions. The distinction between AD+CVD and VaD was also based on the clinical features of patients' diseases. VaD had a predominant executive dysfunction interfering with daily life activities, and the location and volume of vascular lesions seen on MRI explained the clinical features. AD+CVD, on the other hand, had the clinical features and progression typical of AD, with progressive and prominent episodic memory disorders; executive dysfunction was of secondary importance, and vascular lesions were either an unexpected feature seen on brain imaging or related to vascular risk factors (e.g., hypertension or diabetes) or to one or more past strokes and unrelated to the present clinical feature. All diagnoses were revised at each visit. The clinical diagnosis of dementia in our centre was supported by neuropathology in 53 consecutive patients with clinical diagnoses of AD+CVD, VaD and AD who had an autopsy between 1993 and 2007: it was 94.1% for AD+CVD (n= 17), 100.0% for VaD (n=3) and 97% for AD (n=33). The autopsy procedures were as follows. Post mortem delay varied from 4 to 30 hours. For all patients, the severity of the lesions was estimated by CT-scan and/or MRI and known by the neuropathologist. One hemisphere was frozen for biochemical study of tau proteins,  $\beta$  – amyloid and  $\alpha$  – synuclein,. The most severely affected hemisphere was exhaustively sampled after formalin fixation for histopathology and immunohistochemistry (tau,  $\beta$  – amyloid,  $\alpha$  – synuclein, ubiquitin, prion protein). Whole hemisphere coronal sections kept at the level of the mammillary body were stained with haematoxylin-erythrosin, Bodian silver stain and Kluver-Barrera cyto-architectonic stain. A whole horizontal section of the cerebellum and pons was stained with the same techniques. The elementary lesions indicative of vascular disease were assessed in accordance with recommendations of Jellinger et al. <sup>2</sup> at the beginning of the study. All cases were finally reconsidered according to Kalaria et al., as well as the criteria from the International Society of Neuropathology<sup>30,31</sup> (i.e. small vessel lesions (lacunar infarcts, microlacunae, lipohyalinosis, amyloid angiopathy, microbleeds, myelinic pallor, etc.) or large vessel lesions (territorial infarcts, atheroma of the Willis polygon, etc.)). Afterwards a neuropathological diagnosis was established matching this evaluation, the tau/amyloid, synuclein burden and the scoring of neurodegenerative lesions.

We used the consensus recommendations for post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease (National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's disease)<sup>32</sup> for AD.

### Outcome measures

To assess cognitive decline we compared performances on both the MMSE and the DRS assessed during follow-up. The MMSE was performed at each visit (every 6 to 12 months). Because the DRS evaluation requires more time to perform, only 482 patients had at least two DRS assessments (and half of them had only two) during the study period. The annual rates of MMSE and DRS decline were calculated as the difference between the first and last MMSE and DRS scores, divided by the time, expressed in years, between the two measurements.

Information on death was routinely collected from relatives or physicians. For patients who could not be contacted or were otherwise lost to follow-up, information was collected through telephone calls to next-of-kin or physicians.

### Other covariates

Age at onset of dementia was determined by informant reporting. Education level was assessed as a qualitative variable in two classes, according to years of schooling: low (L:  $\leq 8$  years), and high (H:  $>9$  years) education levels. Hypertension was defined as a blood pressure value  $> 140/90$  mmHg (or  $> 130/80$  mmHg in patients with diabetes, as recommended by the American Diabetes Association and the Joint National Committee as treatment goals for patients with diabetes), measured at rest on 2 separate assessments, or current antihypertensive therapy; diabetes mellitus as a fasting blood glucose level  $> 7$  mmol/l on 2 separate occasions, or a current antidiabetic therapy.<sup>33,34</sup>

### Statistical analysis

For simple group comparisons,  $\chi^2$  tests and ANOVA with *post hoc* tests to compare multiple groups were used as appropriate. Because we had multiple measurements of MMSE for each patient, MMSE decline was analysed with a multivariate mixed random effects regression model, which takes into account the correlation between repeated MMSE

measurements of the same subjects. In addition, this model is robust with missing data and allows analysis of repeated data with variable numbers of measurements per subject, which is the case in our data set. In this model, a significant time effect indicates a change in test scores over time, and a significant interaction between group and time indicates a differential change in the decline of the MMSE score according to type of dementia. To address the non-linearity of cognitive decline, we added an additional adjustment, a time-squared term, in the model and used the Akaike Information Criterion to determine the best-fitting model. In addition, we checked for interactions between time and each of the adjustment variables. MMSE decline was studied from baseline evaluation to a maximum of 4 years, to ensure sufficient MMSE evaluations in each dementia group. In the model, the variable “time” was studied as number of months, but Figure 1 presents the means of predicted adjusted values for six-month periods, to maximise its clarity. Because we did not have enough DRS measurements to conduct the same analysis for the DRS decline, we used a multivariate linear regression model to test the association between the mean annual DRS decline and dementia type. Multivariate analyses of cognitive decline were adjusted for age, sex, education, hypertension, diabetes, the presence of an informant, and baseline MMSE and DRS when appropriate.

As we were interested in the progression of the disease, the time elapsed on the abscissa for the survival analysis is time since onset of dementia (i.e., duration of disease) rather than since study entry. To take into account the fact that patients with known disease onset may die before entering the study, an adjustment known as ‘delayed entry’ or ‘left truncation’ was used.<sup>35</sup> The Cox proportional hazard model, which allows this delayed entry, was used to assess the relative mortality risk (RR) by type of dementia, and actuarial analysis was used to predict survival curves for them. Data were right-censored 10 years after disease onset. Survival models were adjusted for age, sex, educational levels, diabetes, hypertension, the presence of an informant, and baseline MMSE and DRS. The proportionality assumption was tested and fulfilled for all of the variables studied by introducing a time-dependent coefficient in the Cox proportional hazards models. SAS 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) software was used for the statistical analyses.

## RESULTS

Patients' characteristics at baseline and during follow-up are reported in the table by type of dementia. Men had VaD more often than AD or AD+CVD ( $p < 0.0001$ ). AD+CVD

patients were older than AD or VaD patients at onset and at first visit (post hoc test: AD+CVD vs. AD:  $p<0.01$ , AD+CVD vs. VaD,  $p<0.0003$ , AD vs. VaD:  $p=NS$ ). Baseline MMSE (post hoc test: AD+CVD vs. AD:  $p=NS$ , AD+CVD vs. VaD and AD vs. VaD:  $p<0.0003$ ) and DRS (post hoc test: AD+CVD vs. AD:  $p=NS$ , AD+CVD vs. VaD and AD vs. VaD,  $p<0.004$ ) were highest for VaD compared with AD+CVD or AD patients. As expected, most patients with AD and AD+CVD received AChEI treatment (95%) and patients with VaD and AD+CVD had hypertension, a stroke history and diabetes more often than AD patients ( $p<0.0001$ ).

**Table: Demographic and clinical features of study population by type of dementia (n=970)**

Characteristic	Vascular dementia	Alzheimer's disease with cerebrovascular disease	Alzheimer's disease	P value
<b>Baseline characteristics</b>				
n	141	166	663	
Men, %	52	34	32	<0.0001
Reported age at onset, years (m ± sd)	68.3±8.9	71.1±6.6	69.4±8.5	0.01
Age at clinical assessment, years (m ± sd)	71.6±8.1	75.0±5.7	72.6±8.2	0.0002
Time since disease onset, years (m ± sd)	3±4	4±4	3±2	0.03
MMSE (m ± sd)	23.2±5.4	20.8±5.9	20.5±5.6	<0.0001
DRS (m ± sd)	117.1±24.3	108.4±28.2	110.2±25.3	0.006
Educational level: <9 years, %	80	78	74	NS
AChEI treatment, %	36	95	95	<0.0001
Diabetes, %	16	19	8	<0.0001
Hypertension, %	47	48	31	<0.0001
Stroke history, %	31	17	6	<0.0001
Family history of vascular disease, %	43	31	26	0.0002
Family history of dementia, %	12	16	18	NS
Presence of an informant, %	82	89	86	NS
<b>Characteristics during follow-up</b>				
Follow-up, years (m ± sd)	4.3±3.2	4.4±3.7	4.9±2.3	0.04
Mean annual decline of MMSE (m ± sd)	0.6±2.7	1.5±2.3	2.0±2.5	<0.0001
Mean annual decline of DRS* (m ± sd)	3.6±5.8	4.6±11.0	8.2±12.0	0.0006
Death within 10 years of symptom onset, %	18	17	25	0.03

m ± sd: means ± standard deviation ; MMSE: Mini mental state examination, DRS: Dementia rating scale. \*n=482

## Cognitive decline

The mean annual MMSE decline differed significantly according to dementia type:  $2.0 \pm 2.5$  points for patients with AD alone,  $1.5 \pm 2.3$  points for AD+CVD and  $0.6 \pm 2.7$  points for VaD (table, *post hoc* tests: AD+CVD vs. AD, AD+CVD vs. VaD and AD vs. VaD:  $p < 0.05$ ). As expected, MMSE scores declined significantly over time ( $p < 0.0001$ ) in the adjusted mixed model and, as in the univariate analysis, the decline rate was statistically different between dementia types (test for interaction time and dementia,  $p = 0.03$ ). Decline was fastest for AD compared with VaD patients ( $\beta$  estimate:  $-0.08 \pm 0.03$ ,  $p = 0.01$ ) and did not differ significantly between patients who had AD+CVD and those with either VaD ( $\beta$  estimate:  $-0.06 \pm 0.04$ ,  $p = 0.16$ ) or AD ( $\beta$  estimate:  $0.02 \pm 0.03$ ,  $p = 0.65$ ) (figure 1). Introduction of a time-squared term did not improve the goodness of fit of the model. Mean annual DRS decline differed significantly according to dementia type:  $8 \pm 12$  points for AD patients,  $5 \pm 11$  points for those who had AD+CVD and  $4 \pm 6$  points for VaD patients (*post hoc* tests: AD vs. VaD and AD+CVD vs. AD:  $p < 0.05$ , AD+CVD vs. VaD:  $p = NS$ , table). This result did not change after adjustment for age, sex, education, diabetes, hypertension, presence of an informant and baseline MMSE.

## Survival

AD patients had a longer follow-up than the other patients (table, *post hoc* test: AD+CVD vs. AD:  $p = 0.07$ , AD+CVD vs. VaD,  $p = NS$  and AD vs. VaD:  $p = 0.04$ ). Of patients who died within 10 years of disease onset, duration of disease was similar for all three dementia groups (VaD:  $6.1 \pm 2.1$ , AD+CVD:  $6.8 \pm 1.8$ , and AD:  $6.8 \pm 1.8$  years,  $p = NS$ ). Figure 2 shows adjusted actuarial survival curves for the three dementia groups. After adjustment, risk of mortality was similar for VaD (RR 0.7 95% confidence interval (CI) [0.5-1.1],  $p = 0.2$ ) compared to AD patients. Patients who had AD+CVD tended to have a lower risk of mortality; although the difference was not significant (RR 0.7 95% CI [0.5-1.0],  $p = 0.06$ ). Risk of mortality according to dementia remained unchanged without adjustment for age. The older the patients at clinical assessment, the sooner they died, independently of diagnosis and baseline cognitive performances (RR = 1.1 95% CI [1.0-1.1] for each year of age,  $p < 0.0001$ ). Regardless of diagnosis, the shorter the time between first symptoms and first visit, the longer the patients survived (RR = 0.7 [0.6-0.7],  $p < 0.0001$  for each year earlier the first visit

occurred). Risk of death was lower for women (RR=0.4; 95% CI [0.3-0.6],  $p<0.0001$ ). When we estimated survival from disease diagnosis instead of disease onset, results were unchanged.

## DISCUSSION

In this clinic-based population study comparing patients with AD (n=663), VaD (n=141) and AD+CVD (n=166) for global cognitive decline and survival rate (mean follow-up:  $4.7\pm 2.7$  years), we found significant differences between patients with different types of dementia. Patients who had AD+CVD were older than AD or VaD patients at both onset and first visit, and the latter two were similar for both. Cognitive decline, assessed both with MMSE and DRS scores, was significantly faster for AD than for VaD patients. The rate of decline was essentially intermediate for those who had AD+CVD, although this trend was not significant. Mortality risk did not differ between VaD and AD patients and tended to be lower for those who had AD+CVD compared to AD patients.

The characteristics of our population differ from those of most other studies: they were somewhat younger (65 to 85 years old) than in most population-based studies,<sup>5-7,36-46</sup> but within the range reported by other clinic-based studies (60 to 78 years old).<sup>4,7,8,10,22,25,47-49</sup> The higher age for patients who have AD+CVD compared with AD can be explained by the increase in cerebrovascular lesions visible in MRI, and it is these lesions that differentiate pure AD from AD+CVD.<sup>15</sup> This probably explains the difference in the prevalence of AD+CVD that we found compared with population-based studies. Because population-based studies do not systematically perform MRI, their proportion of so-called AD+CVD dementia is lower (3 to 10%) than in clinic-based studies.<sup>45</sup> The higher rate of men among VaD patients compared to AD+CVD and AD patients is consistent with other studies.<sup>4,7,8</sup> This result may be due to differences in biological characteristics, or in survival rates or in exposure to protective or risk factors among dementia types.

Our results about survival according to dementia type differ from those of other studies: 11 studies report better survival rates for AD than VaD patients<sup>6,7,38-40,42-44,46,49</sup> and three no difference in survival according to dementia type.<sup>4,36,45</sup> Our results about better survival for AD+CVD are surprising. Because these patients were older than the others, we would have expected a lower survival for them. To attempt to understand this result better, we estimated the RR of death without adjusting for age. We expected the RR would be higher for these patients than for those of AD. Results were unchanged, however.

Survival time for our patients was longer than in recent population-based studies.<sup>5,7</sup> Our patients were followed and treated in a memory clinic (95% of our AD+CVD and AD patients took AChEI), which may explain in part their longer survival, regardless of dementia type, compared with population-based patients. In addition, some patients with rapidly progressive dementia may die before consulting in a memory clinic and are thus excluded from our sample. Our delayed entry survival model corrects for this issue, but probably not entirely.<sup>5</sup> Surprisingly, our survival time was also longer than in some recent clinic-based studies.<sup>4,6,8</sup> Selection of our population may explain this observation: our patients were younger and had hypertension less often than in those studies, and risk of death increases with age for demented patients.<sup>4,6-8</sup>

Nevertheless, we also found many standard prognostic factors in our sample, such as the higher risk of death among men.<sup>6</sup> Our cohort was also newer than most of the clinic-based studies. Thus, changes in practices may also explain the longer survival we found compared with the literature. Nowadays, patients consult earlier after their first symptoms, and we found that the shorter the delay between first symptoms and first visit, the longer the survival. Moreover, better control of vascular risk factors for VaD patients may explain this change, at least in part. Thus, VaD patients who take aspirin or antiplatelet treatment have a lower risk of death than others.<sup>4,50</sup> These patients may also have used other more recent treatments, such as statins, which have proven to protect against cerebrovascular and coronary events in patients at high risk of vascular disease.<sup>51,52</sup> Furthermore, as our team has previously reported, lipid-lowering agents are associated with slower cognitive decline in degenerative dementias such as AD.<sup>53</sup> Nevertheless, these survival results cannot to be generalised to the general population; instead they reflect recent clinical practices for patients who seek care.

The annual MMSE decline of  $2.0 \pm 2.5$  points for our AD patients appears to fall within the range of recent studies.<sup>10,11,37</sup> It is nevertheless important to note that this annual decline has been decreasing since the 1990s and the introduction of AChEI treatments (the annual MMSE decline at that time ranged from 3.0 to 4.5 points per year).<sup>36</sup> The earlier recognition of dementia may account for some of the decreased MMSE decline. The annual MMSE decline of  $0.6 \pm 2.7$  points for VaD patients is lower than that reported in other studies.<sup>10,11</sup> This lower cognitive decline is however not surprising and has been described in some studies, because the decline in VaD patients is more likely to affect executive functions, which are estimated instead with an activity of daily living scale.<sup>54,55</sup> Moreover, executive dysfunctions are the first signs leading to a diagnosis of dementia in VaD, and this may explain why our VaD patients had higher baseline MMSE than AD or AD+CVD patients. Only one study with

a sufficient number of cases found no difference in the rate of cognitive decline for patients with VaD and AD.<sup>36</sup> A recent publication reports results similar to ours, with a lower decline for VaD patients during follow-up.<sup>11</sup> Decline in patients who had AD+CVD was intermediate between those with AD and with VaD, probably because of the coexistence of both AD and cerebrovascular disease.

As we pointed out in the introduction, the different criteria used to define VaD and AD+CVD are likely to account for a large part of these discrepancies. Thus, misclassification between AD+CVD, AD and VaD is common, and as Knopman showed, different criteria for VaD influence the survival results greatly.<sup>6</sup> Neuroimaging, required for the NINDS-AIREN criteria, is essential to confirm the presence of “probable” VaD. Moreover, neuropathological evaluation indicates that the NINDS-AIREN criteria appear to be the most specific of the frequently-used VaD criteria.<sup>56</sup> AD+CVD is diagnosed by the presence of pathology of both AD and VaD, but its specific definition remains controversial, and some authors have redefined its criteria.<sup>2</sup> It is possible today, however, to distinguish accurately between typical AD and typical VaD, and mixed or unclear cases should be studied separately.<sup>12</sup> Nevertheless, much of the literature does not distinguish between AD+CVD and VaD or AD.<sup>45</sup>

The diagnostic procedures used in our memory clinic should have minimised diagnostic misclassification. Firstly, all patients had a neuroimaging examination so that we were able to restrict our analysis to “probable” cases of VaD and therefore to exclude “possible” cases of VaD, the diagnosis of which is more likely to change as it progresses. Secondly, we separated AD+CVD from typical AD and from VaD, as recently recommended.<sup>12</sup> Although we have no pathology data for the dementia type of most patients in this series, the accuracy of the clinical diagnosis of dementia in our centre is good. Finally, there is no consensus about the method for assessing onset of dementia. The use of informant reports, as in our study, has been compared to reports from medical records.<sup>57</sup> Conclusions of this study show that informant reports of age of dementia onset are reliable and reasonably valid, even when only a single question is asked as part of a larger interview.

Higher age at diagnosis is associated with shorter survival, and our patients were younger than those in most studies.<sup>5-7,36-46</sup> Thus, the differences in age at diagnosis may also account for a part of the discordance between our findings and those of other studies of survival and cognitive decline. Furthermore our patients were recruited more recently than in most previous publications, and more recent publications have tended to find results similar to ours.<sup>4,45</sup>

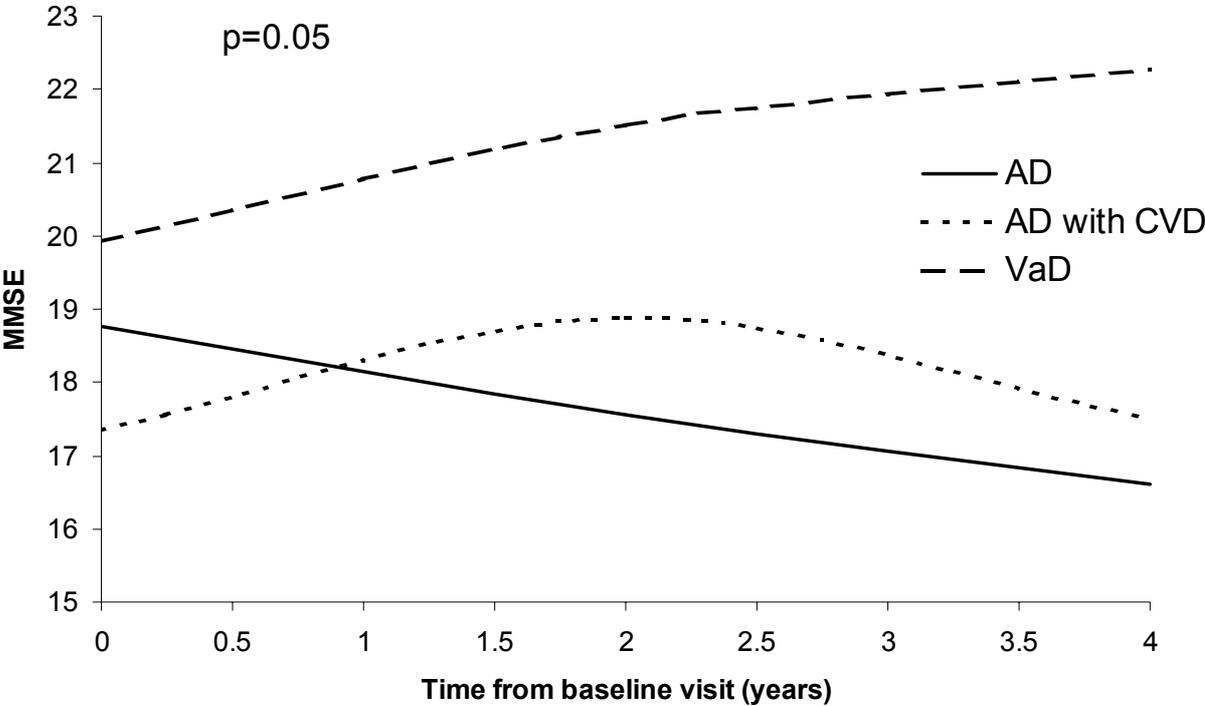
Our population of demented patients seen in a tertiary care centre does not represent population-based demented patients, but their study allows us to describe the characteristics and course of demented patients seen in a memory clinic. The three dementia groups came from the same memory centre and underwent the same selection procedure and medical care. On these points, our groups are probably comparable. Moreover, clinicians need to have data representative of their patient populations. These data can help them to adjust care more appropriately and to inform families about the progression of the dementia. Some results are interesting from this point of view, in particular, the inverse correlation between time between first symptoms and first visit and survival after first symptoms. This suggests the beneficial role of early health care. Regularly updated data about the age at first consultation or the percentage of treated patients is also useful for clinicians.

Because dementia is today a major public health problem for which neither preventive nor curative treatments have yet been discovered, regularly updated data describing the characteristics and progression of different types of dementia treated in a memory clinic are needed. This clinical cohort study shows that patients with VaD, AD and AD+CVD present different baseline and follow-up characteristics and underlines the necessity of distinguishing VaD from both AD and AD+CVD.

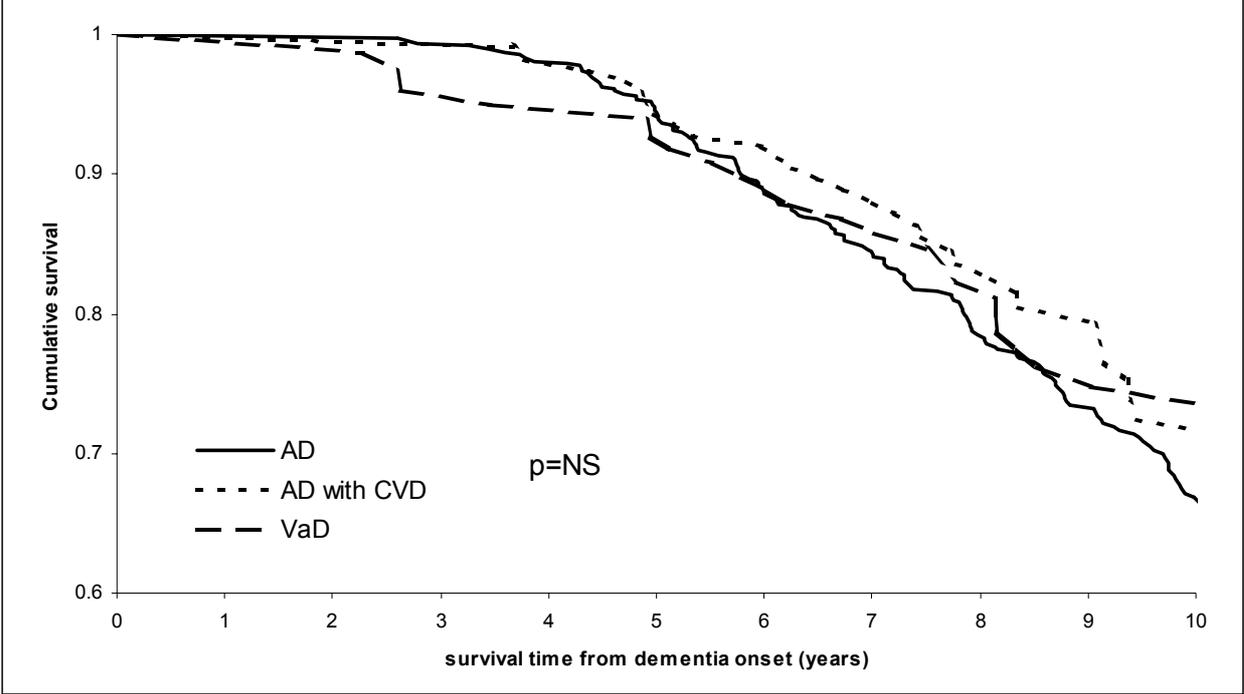
#### **ACKNOWLEDGEMENT**

The authors thank Nathalie Jourdan for the monitoring of the data base and Jo Ann Cahn for her attentive relecture.

**Figure 1: Adjusted predicted MMSE decline according to type of dementia (N=970; mixed random effect regression model). Results adjusted for age, sex, education, hypertension, diabetes, presence of an informant, and baseline MMSE and DRS.**



**Figure 2: Actuarial survival curves from diagnosis according to type of dementia (N=970). Results adjusted for age, sex, education, hypertension, diabetes, presence of an informant, and baseline MMSE and DRS.**



## REFERENCES

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S4-S9.
2. Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2005;229-230:57-63.
3. Chui H, Gonthier R. Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13 Suppl 3:S124-30.:S124-S130.
4. Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology* 2002;59:1146-1153.
5. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001;344:1111-1116.
6. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, et al. Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol* 2003;60:85-90.
7. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005;229-230:43-9. Epub;2004 Dec 23.:43-49.
8. Kay DW, Forster DP, Newens AJ. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years. *Br J Psychiatry* 2000;177:156-62.:156-162.
9. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, et al. Progression of dementia associated with lacunar infarctions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:71-77.
10. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, Tomer R. Natural history of dementia associated with lacunar infarctions. *J Neurol Sci* 2002;203-204:53-5.:53-55.
11. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Freels S, Garron DC. Cognitive and functional decline in African Americans with VaD, AD, and stroke without dementia. *Neurology* 2002;58:56-61.
12. Aguero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Epidemiology of vascular dementia: some results despite research limitations. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13 Suppl 3:S15-20.:S15-S20.
13. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, et al. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:444-452.

14. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
15. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
16. World Health Organisation. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10)*. Geneva : World Health Organization. 1992.
17. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
18. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:81-87.
19. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-759.
20. Henon H, Pasquier F, Durieu I, et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke* 1997;28:2429-2436.
21. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia : clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31:1494-1501.
22. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996;46:154-159.
23. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke* 1990;21:858-866.
24. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992;42:1185-1193.
25. Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, et al. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch Neurol* 1997;54:697-703.
26. Hentschel F, Kreis M, Damian M, et al. The clinical utility of structural neuroimaging with MRI for diagnosis and differential diagnosis of dementia: a memory clinic study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:645-650.
27. Aichner F, Wagner M, Kremser C, Felber S. MR-imaging of non-Alzheimer's dementia. *J Neural Transm Suppl* 1996;47:143-53.:143-153.
28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

29. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, et al. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008;39:317-322.
30. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:75-80.
31. Kalimo H. Pathology & Genetics. Cerebrovascular Diseases. ISN Neuropath Press, Basel ed. 2005.
32. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S1-S2.
33. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S80-2.:S80-S82.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
35. Klein JP, Moeschberger M.L. Survival analysis : techniques for censored and truncated data. 1997.
36. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project 97. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:755-766.
37. Small BJ, Viitanen M, Winblad B, Backman L. Cognitive changes in very old persons with dementia: the influence of demographic, psychometric, and biological variables. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:245-260.
38. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-158.
39. Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I. Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 1998;55:1226-1232.
40. Katzman R, Hill LR, Yu ES, et al. The malignancy of dementia. Predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. *Arch Neurol* 1994;51:1220-1225.
41. van Dijk PT, van de Sande HJ, Dippel DW, Habbema JD. The nature of excess mortality in nursing home patients with dementia. *J Gerontol* 1992;47:M28-M34.
42. Nielsen H, Lolk A, Pedersen I, et al. The accuracy of early diagnosis and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia--a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:277-282.

43. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1995;91:159-164.
44. Brodaty H, McGilchrist C, Harris L, Peters KE. Time until institutionalization and death in patients with dementia. Role of caregiver training and risk factors. *Arch Neurol* 1993;50:643-650.
45. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 2000;54:447-451.
46. Landi F, Gambassi G, Lapane KL, et al. Impact of the type and severity of dementia on hospitalization and survival of the elderly. The SAGE Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:121-129.
47. Cohen-Mansfield J, Gruber-Baldini AL, Culpepper WJ, Werner P. Longitudinal changes in cognitive functioning in adult day care participants. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:30-38.
48. McGonigal G, McQuade CA, Thomas BM, Whalley LJ. Survival in presenile Alzheimer's and multi-infarct dementias. *Neuroepidemiology* 1992;11:121-126.
49. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 1994;25:1915-1919.
50. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
51. Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-1121.
52. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:640-651.
53. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1624-1629.
54. Kittner B, De Deyn PP, Erkinjuntti T. Investigating the natural course and treatment of vascular dementia and Alzheimer's disease. Parallel study populations in two randomized, placebo-controlled trials. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:535-41.:535-541.
55. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:61-71.
56. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000;31:2952-2957.

57. Fiske A, Gatz M, Aadnøy B, Pedersen NL. Assessing age of dementia onset: validity of informant reports. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:128-134.

#### **4. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients.**

Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):2046-51.

#### **4.1. Présentation du travail**

Les sujets ayant un mild cognitive impairment (MCI) définissent un groupe à haut risque de conversion vers la démence, dont le taux est estimé de 10 à 17 % par an chez les patients consultant en clinique de la mémoire (Devanand et coll. 1997; Morris et coll. 2001; Petersen et coll. 1995). Chez les patients ayant un MCI de type amnésique, de faibles performances cognitives (Chong & Sahadevan 2005; Tabert et coll. 2006), des anomalies objectivées à l'IRM (diminution des volumes du cortex entorhinal et hippocampiques ou atrophie du lobe temporal médian) et l'allèle APOE ε4 seraient prédictifs de conversion en démence de type Alzheimer (Chong & Sahadevan 2005; Devanand et coll. 2007). Les facteurs prédictifs de conversion en démence pour les autres types de MCI (single domain impairment et multiple domain impairment) sont encore mal connus.

Des études en population générale ont suggéré que les infarctus cérébraux silencieux et les lésions de la substance blanche augmenteraient le risque de démence chez les sujets âgés (Kuller et coll. 2003; Prins et coll. 2004; Vermeer et coll. 2003). Chez des sujets présentant un MCI, le rôle des hypersignaux sous corticaux dans la conversion vers la démence est cependant encore débattu, les deux études publiées à ce sujet présentant des résultats contradictoires (DeCarli et coll. 2004; Wolf et coll. 2000). Dans une étude précédente chez des sujets ayant un MCI et suivis au CMRR de Lille – Bailleul (Debette et coll. 2007) nous avons mis en évidence que le déclin cognitif annuel moyen augmentait avec le nombre d'hypersignaux de la substance blanche visualisés à l'IRM, en particulier pour ceux situés en périventriculaire. Ces résultats étaient similaires selon les sous-types de MCI.

L'objectif de notre étude était de tester l'hypothèse que les hypersignaux de la substance blanche visualisés à l'IRM augmentaient le risque de conversion vers la démence, chez 170 sujets ayant un MCI pris en charge au CMRR de Lille-Bailleul.

#### **4.2. Présentation de l'étude**

La population de l'étude était constituée de 170 patients ayant un MCI consultants au CMRR de Lille-Bailleul entre 1997 et 2004 et suivis au moins une fois par an.

La définition du MCI était la suivante : les patients devaient avoir au moins un résultat à un des tests cognitifs de la batterie réalisée, en dessous de 1.5 déviation standard de la valeur normale, avec des résultats aux tests cognitifs globaux dans les valeurs normales. Par ailleurs, les patients ne devaient pas avoir de gêne dans leurs activités de la vie quotidienne. Les sous

types de MCI correspondaient à ceux définis par Petersen en 2004 (cf. 1<sup>ère</sup> partie, § 3.1) (Petersen 2004).

Les hypersignaux sous corticaux ont été évalués à l'inclusion à partir de l'échelle semi-quantitative de Scheltens (Scheltens et coll. 1993). Ces hypersignaux ont été étudiés dans leur globalité (SH) ainsi que par sous-types : hypersignaux périventriculaires, hypersignaux de la substance blanche, hypersignaux des noyaux gris centraux et hypersignaux sous tentoriels.

Les diagnostics de démences étaient établis à l'aide des critères utilisés au CMRR de Lille - Bailleul (cf. 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3.2).

### **4.3. Résumé des résultats**

Les 170 patients de la cohorte ont été suivis en moyenne 3.8 [0.7-9.4] ans. A la fin de cette période de suivi, 7 (4.1%) patients n'avaient plus de plainte et plus de troubles cognitifs, 3 (1.8%) avaient des plaintes cognitives sans déficit cognitif objectif, 93 (54.7%) avaient un MCI et 67 (39.4%) étaient devenus déments. Parmi les patients déments, 29 (43.3%) avaient une maladie d'Alzheimer probable, 19 (28.4%) une démence à corps de Lewy, 8 (11.9%) une démence mixte, 7 (10.4%) une démence vasculaire, 2 (3.0%) une démence fronto-temporale et 2 une aphasia progressive primaire. Les hypersignaux n'étaient pas associés au risque de développer une démence, toutes causes confondues (RR=1.03 IC 95% [1.00-1.07], par unité d'hypersignal supplémentaire,  $p=NS$ ) (cf. Table 2 de l'article). Cependant, le risque de développer une démence vasculaire ou mixte augmentait de manière significative avec le nombre d'hypersignaux (RR=1.14 IC 95% [1.06-1.24], par unité d'hypersignal supplémentaire,  $p=0.0005$ ) (cf. Table 3 de l'article), et plus particulièrement avec le nombre d'hypersignaux situés en zone périventriculaire (RR=2.71 IC 95% [1.60-4.58], par unité d'hypersignal supplémentaire,  $p=0.0005$ ). Ces résultats étaient indépendants de l'atrophie du lobe temporal médian, de l'âge, du sexe, des facteurs de risque vasculaires, de l'éducation et des fonctions cognitives à l'inclusion.

### **4.4. Discussion des résultats**

Ce travail nous a permis de mettre en évidence, au sein d'une cohorte de patients ayant un MCI suivis en CMRR, que le nombre d'hypersignaux sous corticaux est associé avec une augmentation significative du risque de développer une démence vasculaire ou mixte. Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour les autres types de démence.

Cette étude concerne une population plus large que les deux études déjà publiées sur le sujet (DeCarli et coll. 2004; Wolf et coll. 2000). Elle est la première à tester l'association entre les hypersignaux visualisés à l'IRM et la conversion entre les différents types de démence. En effet, une des études a mis en évidence cette association entre les hypersignaux visualisés au scanner et la conversion en maladie d'Alzheimer chez 27 patients MCI, alors que la seconde n'a pas retrouvé cette association pour une population de 52 patients MCI.

Dans cette étude sur les patients MCI, il est possible que certains patients pour lesquels il n'y a pas eu de conversion en démence à la fin de la période de suivi de 3.8 ans développent une démence après une plus longue période de suivi. Une étude sur une plus longue période serait nécessaire pour limiter ce dernier biais.

Le fait que les lésions visualisées à l'IRM soient prises en compte pour le diagnostic des démences vasculaires et mixtes peut représenter un problème de circularité du raisonnement. Cependant, les données d'IRM étudiées dans cette étude sont celles réalisées lors de la première visite au CMRR, et le diagnostic de démence est établi avec les données d'IRM effectuées lors de suivis ultérieurs. De plus, l'IRM n'est pas le seul critère utilisé pour le diagnostic. Lorsqu'ils étaient étudiés seuls, les hypersignaux de l'IRM d'inclusion n'étaient pas significativement différents entre les différents groupes de démence.

Comme la recherche de l'allèle APOE  $\epsilon 4$  n'est pas nécessaire pour établir les diagnostics de démence, elle n'est pas réalisée au CMRR de Lille – Bailleul. Cependant, bien que l'allèle APOE  $\epsilon 4$  serait prédictif de conversion en maladie d'Alzheimer chez les patients ayant un MCI de type amnésique, quand les performances cognitives sont prises en compte, les modèles prédictifs avec ou sans prise en compte de l'allèle APOE  $\epsilon 4$  donnent les mêmes résultats (Fleisher et coll. 2007). Ainsi, la non prise en compte du statut APOE  $\epsilon 4$  dans nos analyses ne représente probablement pas un biais majeur.

Au vu de l'ensemble de ces résultats et limitations, cette association doit être confirmée au sein d'autres populations de patients présentant un MCI. Ces résultats suggèrent néanmoins que les patients présentant un MCI et ayant des hypersignaux diffus à l'IRM lors de leur première consultation soient suivis de manière plus rapprochée, puisqu'ils seraient à plus haut risque de conversion en démence vasculaire et en démence mixte que les autres patients présentant un MCI. Ces résultats peuvent ainsi avoir des conséquences directes sur la prise en charge de ces patients s'adressant en CMRR.

# Vascular Subcortical Hyperintensities Predict Conversion to Vascular and Mixed Dementia in MCI Patients

Stéphanie Bombois, MD, PhD; Stéphanie Debette, MD; Amélie Bruandet, MD; Xavier Delbeuck, PhD; Christine Delmaire, MD, PhD; Didier Leys, MD, PhD; Florence Pasquier, MD, PhD

**Background and Purpose**—Patients with mild cognitive impairment (MCI) have an increased risk of dementia. The identification of predictors of conversion to dementia is therefore important. The aim of our study was to test the hypothesis that subcortical hyperintensities (SH) are associated with an increased rate of conversion to dementia in MCI patients.

**Methods**—This was an observational study on consecutive MCI patients attending a memory clinic. We assessed SH on a baseline MRI scan, using a semiquantitative rating scale. A multivariable Cox regression model was used to test the association of SH with conversion to dementia.

**Results**—We included 170 MCI patients. The median duration of follow-up was 3.8 years. During this period, 67 patients (39.4%, 95% CI: 32.1 to 46.8%) developed dementia: Alzheimer disease (AD) in 29 patients, dementia with Lewy bodies in 19, mixed dementia in 8, vascular dementia in 7, fronto-temporal dementia in 2, and primary progressive aphasia in 2. SH were not associated with the risk to develop dementia as a whole, including AD. However, the risk to develop vascular or mixed dementia increased significantly with increasing amounts of SH at baseline (HR=1.14 [95% CI: 1.06 to 1.24]), especially periventricular hyperintensities (HR=2.71 [95% CI: 1.60 to 4.58]), independently of medial temporal lobe atrophy, age, gender, vascular risk factors, education, and cognitive functions at baseline.

**Conclusion**—The risk of vascular or mixed dementia, but not of other types of dementia, was significantly increased in MCI patients with a large amount of subcortical hyperintensities at baseline. (*Stroke*. 2008;39:2046-2051.)

**Key Words:** mild cognitive impairment ■ subcortical vascular lesions ■ conversion ■ vascular dementia ■ Alzheimer disease

Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional state between normal aging and early dementia.<sup>1</sup> It is assumed to be pathology-based and possibly modifiable by intervention. Various MCI subtypes were defined according to the profile of impaired cognitive function, each subtype corresponding to the prodromal state of different types of dementia. Thus, amnesic single domain MCI often corresponds to an early stage of Alzheimer disease (AD), amnesic multiple domain MCI to early AD or vascular dementia (VD), nonamnesic single domain MCI to early dementia with Lewy bodies (DLB) or frontotemporal lobe degeneration, and nonamnesic multiple domain MCI to early DLB or VD.<sup>1</sup> However, not all MCI patients convert to dementia, and some may recover a normal cognitive status or remain stable for years.<sup>2,3</sup> The rate of progression of MCI to dementia ranges between 10% and 17% per year in patients attending a memory clinic.<sup>4-6</sup> In amnesic MCI patients, poorer cognitive performances<sup>7</sup> and especially abnormal performances on cued memory task,<sup>8</sup> hippocampal and entorhinal atrophy,<sup>9</sup> or *APOE*  $\epsilon$ 4 allele<sup>6,7</sup> were found to predict conversion to

dementia. There is much less data on predictors of conversion to dementia in nonamnesic MCI, and on conversion of MCI patients to non-AD dementia.

Although population-based studies have suggested that silent brain infarcts and cerebral white matter lesions increase the risk of dementia in elderly people,<sup>10-12</sup> the question of whether subcortical hyperintensities predict conversion to dementia in MCI patients is still unresolved. Two studies have investigated the association of subcortical lesions with conversion to dementia in MCI patients,<sup>13,14</sup> providing conflicting results. In a previous paper, we have shown that the annual rate of global cognitive decline in MCI patients was higher with increasing amounts of subcortical, and especially periventricular hyperintensities on cerebral MRI at baseline, irrespective of the MCI subtype.<sup>15</sup> The aim of the present study was to test the hypothesis that subcortical hyperintensities are associated with an increased rate of conversion to dementia in MCI patients.

## Methods

We conducted this observational study in consecutive patients diagnosed with MCI during their first evaluation at the Lille Memory

Received September 21, 2007; final revision received November 12, 2007; accepted November 21, 2007.

From the Department of Neurology, EA 2691, Memory Center (S.B., S.D., X.D., F.P.) and Stroke unit (S.D., D.L.), and the Department of Neuroradiology (C.D.), Lille University Hospital; and Inserm Unit U744, Pasteur Institute of Lille (A.B.), France.

S.B. and S.D. contributed equally to this work.

Correspondence to Pr Pasquier, Department of Neurology, University Hospital 59037 Lille, France. E-mail pasquier@chru-lille.fr

© 2008 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505206

Clinic, between 1997 and 2004. We defined MCI by the presence of at least 1 cognitive test scoring below the commonly accepted cut-off of 1.5 standard deviations under the normal value, with global test scores in the normal range and no significant consequence on daily living activities.<sup>1</sup> The following subtypes of MCI were identified: amnesic single domain, amnesic multiple domain, nonamnesic single domain, and nonamnesic multiple domain.<sup>1</sup>

We prospectively collected demographic characteristics, vascular risk factors, and history of vascular disease using a standardized questionnaire.<sup>15</sup> Arterial hypertension was defined as a blood pressure value >140/90 mm Hg (or >130/80 mm Hg in diabetics) at rest on 2 separate measurements, or a current antihypertensive therapy; diabetes mellitus as a fasting blood glucose level >7.00 mmol/L on 2 separate occasions, or a current antidiabetic therapy; hypercholesterolemia as a total cholesterol level >5.93 mmol/L, or a current cholesterol lowering therapy. We excluded patients with history of stroke or transient ischemic attack or silent territorial cortical infarcts, but not those with silent subcortical infarcts.

Global cognition was assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>16</sup> and the Mattis Dementia Rating Scale (DRS).<sup>17</sup> Memory, attention, executive functions, visuospatial abilities, language, and praxis were evaluated in all patients using a neuropsychological battery detailed in previous publications.<sup>15,18</sup>

All patients had an MRI scan at baseline on a 1.5 Tesla machine (T2-weighted, spin-echo, and fluid attenuation inversion recovery [FLAIR] sequences, TE: 20 and 60 ms, TR: 2500 ms, section thickness: 5.0 mm). Subcortical hyperintensities (SH) were assessed on FLAIR imaging by an investigator blinded to the cognitive status of the patients (S.B.), using a previously validated semiquantitative rating scale.<sup>19</sup> T2-weighted imaging was used to validate or not hypointensities on Flair sequences as vascular lesions. In addition to the total amount of subcortical hyperintensities (SH, range: 0 to 84), 4 subtypes of subcortical hyperintensities were assessed: periventricular hyperintensities (PVH, range: 0 to 6), white matter hyperintensities (WMH, range: 0 to 24), hyperintensities in the basal ganglia (BG, range: 0 to 30), and infratentorial hyperintensities (ITF, range: 0 to 24). The intrarater weighted kappa for SH, determined on 31 MRI-scans, was good ( $\kappa=0.62$  [95% CI: 0.48 to 0.77]), as previously reported.<sup>19</sup> This scale was shown to correlate well with volumetric measurements.<sup>20</sup> We also assessed medial temporal lobe atrophy, using another previously validated semiquantitative rating scale.<sup>21</sup> Medial temporal lobe atrophy was previously shown to be associated with conversion to dementia in MCI patients<sup>9</sup> and is also associated with white matter lesions.<sup>22,23</sup> It is therefore a potential confounder that should be adjusted for when evaluating the relationship between subcortical hyperintensities and conversion to dementia.

We followed-up all patients at least once a year. At each visit, we repeated the same standardized neurological and neuropsychological evaluation and evaluated the autonomy in activities of daily living.<sup>24</sup> Additional structural brain imaging and functional brain imaging (SPECT) were performed when clinically indicated. We collected information on incident strokes and transient ischemic attacks. We diagnosed dementia using: (1) the National Institute of Neurological and Communication Disorders-Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria<sup>25</sup> for probable or possible AD, (2) the McKeith criteria<sup>26</sup> for probable or possible DLB, (3) the Lund and Manchester criteria for frontotemporal dementia,<sup>27</sup> (4) the Mesulam criteria<sup>28</sup> for primary progressive aphasia, (5) the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) criteria<sup>29</sup> for VD. Because we excluded patients with a history of stroke, the disease onset was subtle and the course of the cognitive decline variable. Therefore, according to the NINDS-AIREN criteria, only possible VD could be diagnosed. There are no international diagnostic criteria for the diagnosis of mixed dementia (MD). However, in the NINDS-AIREN criteria,<sup>29</sup> the term AD with cerebrovascular disease (CVD) is reserved to patterns fulfilling the clinical criteria of possible AD who have also clinical and imaging signs of relevant CVD. In the present study, we diagnosed mixed dementia in patients with an AD-type cognitive profile in addition to a prominent

executive dysfunction on neuropsychological assessment, and with either hyperintensities in a strategic area known to be associated with cognition (such as the thalamus) or multiple subcortical hyperintensities in the white matter on cerebral MRI. The final diagnosis was reviewed by a multidisciplinary board including neurologists, psychiatrists, neuropsychologists, and speech therapists.

Statistical analyses were performed with the SAS 8.02 software package (SAS Institute Inc). All tests were 2-tailed, a probability value of <0.05 being considered as statistically significant. The bivariate comparisons between groups were performed with the Chi-square test for qualitative variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables. We studied subcortical hyperintensities firstly as a continuous and secondly as a binary variable (the median of the distribution being used as a cut-off). We used a univariate and multivariable Cox regression model to test the association of subcortical hyperintensities with conversion to dementia. The multivariable model was adjusted for age, gender, educational level, vascular risk factors, medial temporal lobe atrophy, memory, and executive dysfunction at baseline, as well as baseline DRS score (as a marker of baseline global cognitive functions). The duration of follow-up corresponds to the time between the first and the last visit in the memory clinic for nonconverters and to the time between the first visit to the memory clinic and the estimated date of conversion to dementia for converters (data are right-censored at the date of conversion to dementia). For the statistical analyses vascular and mixed dementia were studied together because of small numbers.

## Results

We included 170 patients (98 women, median age: 68.1 years [range: 45.5 to 87.0], median MMSE score at baseline: 28 [26 to 30]). The MCI subtypes were amnesic single domain in 36 (21.2%) patients, amnesic multiple domain in 89 (52.3%) patients, nonamnesic single domain in 37 (21.8%) patients, and nonamnesic multiple domain in 8 (4.7%) patients. The median duration of follow-up was 3.8 [0.7 to 9.4] years. At the end of this period, 7 (4.1%) patients were left without any complaint and cognitive deficit, 3 (1.8%) had a memory complaint without objective cognitive deficit, 93 (54.7%) had MCI and 67 (39.4%, 95%CI: 32.1 to 46.8%) had become demented, with probable AD in 29 (43.3%), DLB in 19 (28.4%) (15 probable DLB, 4 possible DLB), mixed dementia in 8 (11.9%), possible VD in 7 (10.4%), and frontotemporal dementia and primary progressive aphasia in 2 patients, respectively (3.0%). Among the 170 patients, 33 nonconverters and 22 converters had a follow-up imaging. This second MRI scan was not used in our analysis of the association between subcortical hyperintensities and conversion to dementia. Our study is an observational study, and a second imaging is not systematically warranted in the daily care of demented patients. The main characteristics of converters and nonconverters are presented in Table 1. During follow-up, 3 patients had transient ischemic attacks (1 remained stable and 2 became demented).

The mean value and the range of SH in each location in nonconverters and in converters within the main subtypes of dementia is depicted in Figure 1, showing larger mean values of SH at baseline in patients who subsequently developed VD and MD compared to patients who did not. The overlapping ranges of SH values in patients with different types of dementia reflect the fact that the diagnosis of VD or MD was not based on SH values alone, but on a whole set of arguments, including neuropsychological profile and cognitive history.

Table 1. Main Characteristics of Converters and Nonconverters

	Nonconverters	Converters	P
n	103	67	
Age, y*	64.9 (45.5 to 81.0)	71.4 (46.2 to 87.0)	<0.0001
Female gender	55 (53.4%)	43 (64.2%)	0.16
Arterial hypertension	50 (48.5%)	26 (38.8%)	0.21
Hypercholesterolemia	18 (17.5%)	13 (19.4%)	0.75
Diabetes mellitus	14 (13.6%)	8 (11.9%)	0.75
Educational level <8 years	43 (41.8%)	25 (37.3%)	0.56
Family history of dementia	28 (27.2%)	20 (29.9%)	0.71
Follow-up, years*	4.5 (1.0 to 9.4)	3.4 (0.7 to 7.8)	0.01
Medial temporal lobe atrophy*	1 (0 to 3)	2 (0 to 3)	<0.0001
Memory dysfunction	68 (66.0%)	57 (85.0%)	0.006
Executive dysfunction	38 (36.9%)	34 (50.8%)	0.07
Amnesic–single domain MCI	25 (24.2%)	11 (16.4%)	<0.0001
Amnesic–multiple domain MCI	43 (41.8%)	46 (68.6%)	
Non amnesic–single domain MCI	32 (31.1%)	5 (7.5%)	
Non amnesic–multiple domain MCI	3 (2.9%)	5 (7.5%)	
Baseline MMSE score*	28 (26 to 30)	28 (26 to 30)	0.13
Baseline DRS score*	138 (120 to 144)	135 (122 to 143)	<0.0001
$\Delta$ -MMSE, mean $\pm$ SD**	0.1 $\pm$ 0.5	-0.9 $\pm$ 1.3	<0.0001
$\Delta$ -DRS, mean $\pm$ SD**	0.2 $\pm$ 2.4	-2.5 $\pm$ 3.9	<0.0001

Values are No. of patients (percentage), unless specified; \*median (range); \*\*mean $\pm$ SD. The maximum score is 3 for medial temporal lobe atrophy, 30 for the baseline MMSE score, and 144 for the baseline DRS score. MMSE indicates Mini-Mental State Examination<sup>16</sup>; DRS Dementia Rating Scale<sup>17</sup>;  $\Delta$ -score, difference between the mean score at the last visit and the mean score at baseline, divided by the duration of follow-up in years.

In an univariate Cox regression model, there was a weak borderline significant association of subcortical hyperintensities with an increased risk to develop any type of dementia (HR=1.03, 95% CI: 1.00 to 1.07). In a multivariable Cox regression model, executive dysfunction, lower DRS score, and temporal lobe atrophy at baseline, but not subcortical hyperintensities, significantly predicted conversion to demen-

tia (Table 2). When studying the different types of dementia, increasing amounts of SH at baseline were significantly associated with an increased risk to develop vascular or mixed dementia (HR=1.14 [95% CI: 1.07 to 1.22], Table 3), but not other types of dementia (data not shown). After adjustment for age, gender, educational level, and temporal lobe atrophy the association between SH and conversion to

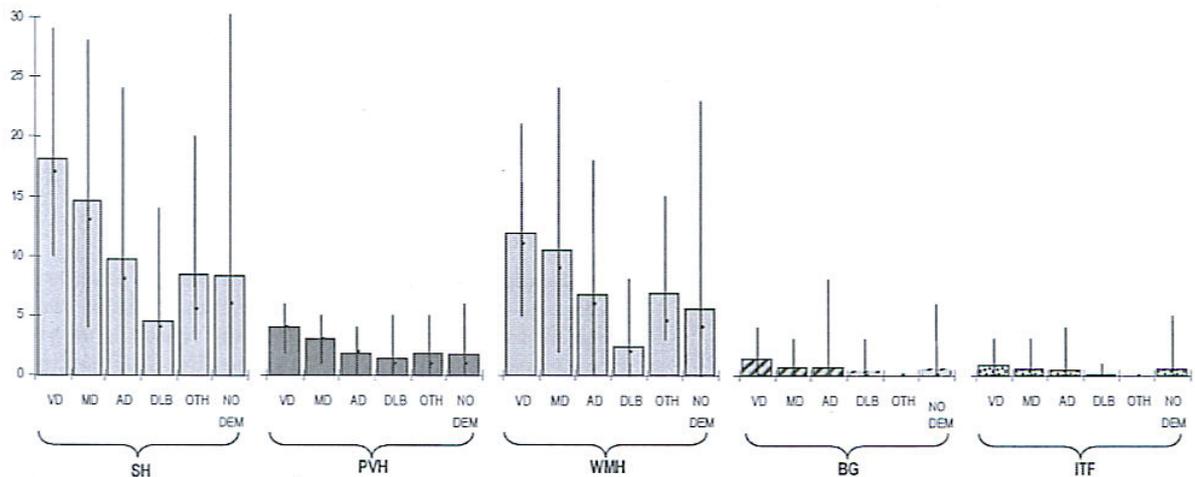


Figure 1. Mean value of subcortical hyperintensities in nonconverters and in patients converting to Alzheimer type dementia, to mixed or vascular dementia and to other types of dementia. SH indicates subcortical hyperintensities (total amount); PVH, periventricular hyperintensities; WMH, white matter hyperintensities; BG, basal ganglia hyperintensities; ITF, infratentorial foci of hyperintensity; VD, vascular dementia; MD, mixed dementia; AD, Alzheimer disease; DLB, dementia with Lewy bodies; OTH, other types of dementia. Vertical bars represent the range, the horizontal bars the median.

**Table 2. Cox Regression Testing the Association of Baseline Demographic, MRI, and Neuropsychological Variables With Conversion to Any Type of Dementia**

Variable, n=170	Univariate HR (95% CI)	Multivariable HR (95% CI)
SH	1.03 (1.00 to 1.07)	1.01 (0.97 to 1.05)
Age	1.05 (1.03 to 1.08)	1.02 (0.99 to 1.05)
Female gender	1.20 (0.72 to 1.98)	1.42 (0.83 to 2.44)
Educational level	0.86 (0.52 to 1.41)	1.27 (0.72 to 2.23)
Hypertension	0.93 (0.57 to 1.52)	0.83 (0.48 to 1.43)
Diabetes	1.13 (0.54 to 2.37)	1.61 (0.73 to 3.58)
Hypercholesterolemia	1.23 (0.67 to 2.26)	1.23 (0.63 to 2.41)
Memory dysfunction	1.77 (0.90 to 3.47)	1.53 (0.68 to 3.44)
Executive dysfunction*	1.59 (0.98 to 2.58)	2.37 (1.37 to 4.12)
DRS score†	0.90 (0.86 to 0.94)	0.91 (0.87 to 0.96)
Temporal lobe atrophy‡	1.96 (1.40 to 2.76)	1.83 (1.19 to 2.82)

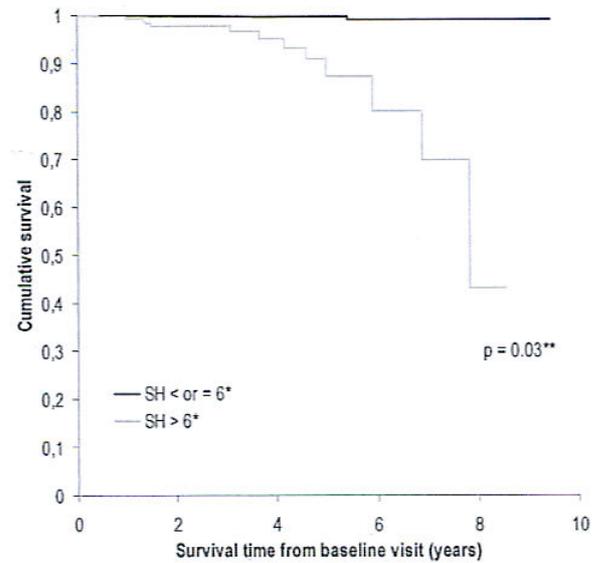
HR indicates Hazard Ratio; SH, Subcortical hyperintensities (the HR is given per unit of increasing SH); DRS, Dementia Rating Scale<sup>17</sup> (total amount, continuous variable). \*P=0.002, †P=0.0006, ‡P=0.01.

vascular or mixed dementia was unchanged (HR=1.11 [95% CI: 1.04 to 1.20]). Similar results were found after adjusting additionally for vascular risk factors (HR=1.13 [95% CI: 1.05 to 1.22]), and cognitive functions at baseline (HR=1.14 [95% CI: 1.06 to 1.24]; Table 3). The results were also similar when excluding from the analysis subjects who developed another type of dementia (HR=1.11 [95% CI: 1.03 to 1.20]). Thus, SH were more diffuse at baseline in MCI patients who subsequently converted to VD or MD compared to MCI patients who did not convert to dementia. The association of SH with conversion to vascular or mixed dementia did not differ significantly according to the presence or absence of memory or executive dysfunction at baseline (P for interaction=0.09 and 0.78, respectively). When testing the association of the different subtypes of SH according to their location, using the same multivariable model, we found that both PVH (HR=2.71 [95% CI: 1.60 to

**Table 3. Multivariable Cox Regression Testing the Association of Baseline Demographic, MRI, and Neuropsychological Variables With Conversion to VD or MD**

Variable, n=170	Univariate HR (95% CI)	Multivariable HR (95% CI)
SH*	1.14 (1.07 to 1.22)	1.14 (1.06 to 1.24)
Age	1.13 (1.05 to 1.21)	1.09 (0.98 to 1.21)
Female gender	1.00 (0.35 to 2.85)	1.16 (0.30 to 4.45)
Educational level	0.46 (0.14 to 1.48)	0.61 (0.14 to 2.60)
Hypertension	2.99 (1.02 to 8.76)	2.15 (0.57 to 8.08)
Diabetes	2.04 (0.57 to 7.23)	2.65 (0.61 to 11.49)
Hypercholesterolemia	1.37 (0.38 to 4.93)	2.75 (0.55 to 13.68)
Memory dysfunction*	1.94 (0.44 to 8.62)	0.73 (0.10 to 5.16)
Executive dysfunction	1.14 (0.40 to 3.24)	1.17 (0.32 to 4.20)
DRS score	0.86 (0.79 to 0.94)	0.89 (0.77 to 1.01)
Temporal lobe atrophy	3.08 (1.42 to 6.68)	1.81 (0.74 to 4.39)

VD indicates Vascular Dementia; MD, Mixed Dementia; HR, Hazard Ratio; SH, Subcortical hyperintensities (the HR is given per unit of increasing SH); DRS, Dementia Rating Scale<sup>17</sup> (total amount, continuous variable). \*P=0.0005.



**Figure 2.** Survival curve representing the risk to develop VD or MD according to the total amount of SH at baseline. VD indicates vascular dementia; MD, mixed dementia; SH, subcortical hyperintensities, \*The median of the distribution was used as a cut-off value for SH, \*\*Adjusted for medial temporal lobe atrophy, age, gender, vascular risk factors, education, memory and executive dysfunction, and DRS score at baseline.

4.58]) and WMH (HR=1.16 [95% CI: 1.06 to 1.28]), but not BG or ITF, significantly predicted conversion to VD or MD. When studying conversion to VD and MD separately, a similar trend was found in both cases (HR=1.20 [95% CI: 0.97 to 1.48] for the association of SH with VD, and HR=1.24 [95% CI: 0.99 to 1.53] for the association of SH with MD).

When subcortical hyperintensities were studied as a binary variable, 2 of 84 patients with SH ≤6 (median of the distribution), and 13 of 86 patients with SH >6 developed vascular or mixed dementia. Compared to subjects with SH ≤6, the risk to develop vascular or mixed dementia was increased (HR=10.00 [95% CI: 1.55 to 64.39]) in subjects with SH >6, independently of medial temporal lobe atrophy, age, gender, vascular risk factors, education, memory, and executive dysfunction, and DRS score at baseline (Figure 2).

All these results remained unchanged after exclusion of the 15 patients who did not convert to dementia and had a follow-up of less than 2 years.

### Discussion

The present study showed that large amounts of periventricular and deep white matter hyperintensities at baseline were significantly associated with subsequent conversion to vascular and mixed dementia in consecutive MCI patients attending a memory clinic. This was independent of age, gender, vascular risk factors, educational level, medial temporal lobe atrophy, and cognitive functions at baseline. Subcortical hyperintensities were not associated with conversion to other types of dementia, including AD.

Our study has some limitations. Although patients were followed-up for more than 3 years on average, it is probable that some patients classified as nonconverters would have

developed dementia after a longer follow-up period. This, as well as insufficient statistical power, may have hampered our ability to detect an association of SH with dementia other than of vascular or mixed origin, especially AD. Although we have no pathological proof of the dementia type for most patients in this series, the accuracy of the clinical diagnosis of dementia in our center has been assessed in 100 consecutive patients who came to autopsy between 1993 and 2007, and was 80.0% for DLB (n=15), 93.3% for MD (n=15), 93.8% for AD (n=32), and 100% for VD (n=3) (Deramecourt V, personal communication, 2007). The fact that our memory clinic is a regional referral center, non-AD dementia probably accounts for the large proportion of DLB in the present study. As our study is retrospective and APOE  $\epsilon$ 4 is not warranted for the diagnosis of dementia, this factor was not included in our analyses. However, even though APOE  $\epsilon$ 4 has been suggested to predict conversion of amnesic MCI patients to Alzheimer disease, when cognitive performances are taken into account, predictive models with or without the APOE  $\epsilon$ 4 status were shown to have a similar accuracy.<sup>30</sup> Moreover, there are no data on the predictive value of APOE  $\epsilon$ 4 on conversion to dementia in nonamnesic MCI. The lack of information on APOE  $\epsilon$ 4 status in the present analyses is therefore unlikely to be a strong bias.

Compared to the few previous studies that assessed the impact of subcortical lesions on conversion to dementia in MCI patients,<sup>13,14</sup> the study described herein was performed on a larger population and is the first to test the association of subcortical lesions with conversion to different types of dementia. One previous study<sup>13</sup> found an association between white matter changes on CT-scan and conversion to AD in 27 MCI patients. Another study<sup>14</sup> failed to demonstrate any association between vascular lesions on cerebral MRI and conversion to dementia in 52 MCI patients and found that the impairment in memory and executive performance were the best predictors of conversion. Compared to the first study where white matter changes were probably quite extensive to be visible on CT-scan,<sup>13</sup> large volumes of white matter lesions were uncommon in the second study,<sup>14</sup> reducing the power to detect an effect of these lesions. Furthermore, none of these studies assessed the relationship between subcortical lesions and conversion to different types of dementia. In line with DeCarli et al,<sup>14</sup> we found no association between subcortical hyperintensities and conversion to any type of dementia, the best predictors being medial temporal lobe atrophy, baseline executive dysfunction, and DRS score. We did, however, demonstrate that a large amount of subcortical hyperintensities in the periventricular and deep white matter independently predicted subsequent conversion to vascular or mixed dementia. This association was not assessed by DeCarli et al.<sup>14</sup> The outcome measure they used was the Clinical Dementia Rating Scale (CDR), which, as mentioned by the authors, emphasizes memory-related cognitive impairment common to AD, suggesting that most cases of dementia in this cohort actually were AD.<sup>14</sup> The criteria used for the diagnosis of dementia in the present study were wider and included specific criteria for other types of dementia than AD,<sup>26,28,29</sup> enabling us to detect an association between subcortical hyperintensities and vascular and mixed demen-

tia. This could also explain why we found an association of executive but not memory dysfunction with conversion to dementia.

Our results suggest that, among MCI patients attending a memory clinic, subcortical vascular lesions independently predict the subsequent occurrence of vascular and mixed dementia, but do not significantly influence conversion to other types of dementia, such as AD or DLB. This association needs to be confirmed in other independent MCI populations. If it is replicated, only a therapeutic trial aiming to reduce the white matter lesion load could prove that the relationship is causal. In case of coexisting neuropathological AD lesions, it could be hypothesized that subcortical vascular lesions influence conversion to dementia only if their progression rate is faster than the progression rate of AD lesions. Lesion severity at baseline being the main predictor of SH progression,<sup>31,32</sup> one would expect SH to influence conversion to dementia mainly in patients with large amounts of SH at baseline. In other cases, AD lesions probably overwhelm the effect of subcortical lesions and become the major determinant of dementia.<sup>33</sup> In our cohort, patients with dementia fulfilling both criteria for AD<sup>25</sup> and VD<sup>29</sup> were classified as MD. Accordingly, patients diagnosed as "pure" AD were less likely to have extensive and rapidly evolving SH (see Figure 1) that may accelerate the shift from MCI to dementia. Future studies with repeated MRI scans are warranted to explore this hypothesis. Future studies assessing the independent effect of lacunes and WMH on progression of MCI patients to dementia could also be of interest. Recent publications have indeed suggested that these 2 types of subcortical lesions may be independently related to cognitive function in elderly community subjects,<sup>34</sup> and that lacunes, but not WMH, could be associated with cognitive performance in MCI patients with milder medial temporal lobe atrophy.<sup>22</sup>

In conclusion, increasing amounts of periventricular and deep white matter hyperintensities at baseline predicted conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients attending a memory clinic. Even though validation of our results in independent populations is required, they suggest that MCI patients with diffuse subcortical hyperintensities at the initial evaluation ought to be followed-up more closely, because they seem to be at higher risk of conversion to vascular or mixed dementia. Subcortical lesions should also be taken into account in therapeutic trials targeting MCI patients.

### Acknowledgments

The authors thank Nathalie Jourdan for the monitoring of the database.

### Disclosures

None.

### References

- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183–194.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H, McLachlan DR, St George-Hyslop PH. A prospective study of the clinical utility of apoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*. 1996;46:149–154.

- Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: Results from the kungsholmen project. *Am J Psychiatry*. 2002;159:436–442.
- Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: Clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:321–328.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:397–405.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaidt DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein e status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995;273:1274–1278.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:916–924.
- Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, Newman AB, Kuller L. Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*. 2004;63:2341–2347.
- Devanand DP, Pradhahan G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, Rusinek H, Pelton GH, Honig LS, Mayeux R, Stern Y, Tabert MH, de Leon MJ. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68:828–836.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215–1222.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2004;61:1531–1534.
- Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, Fitzpatrick A, Fried L, Haan MN. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology*. 2003;22:13–22.
- Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:803–812.
- DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, Jagust W. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*. 2004;63:220–227.
- Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbecq X, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*. 2007;38:2924–2930.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.
- Mattis S. *Dementia Rating Scale*. Windsor: NFER-Nelson; 1973.
- Bombois S, Debette S, Delbecq X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke*. 2007;38:2595–2597.
- Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114:7–12.
- Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, Almkvist O, Moretti M, del Ser T, Vaghfeldt P, Enzinger C, Barkhof F, Inzitari D, Erkinjuntti T, Schmidt R, Fazekas F. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: Scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34:441–445.
21. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on mri in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: Diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:967–972.
22. van de Pol LA, Korf ES, van der Flier WM, Brashear HR, Fox NC, Barkhof F, Scheltens P. Magnetic resonance imaging predictors of cognition in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:1023–1028.
23. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Norman D, Mack WJ, Willis L, Chui HC. Mri predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57:2229–2235.
24. Johnson N, Barion A, Rademaker A, Rehkemper G, Weintraub S. The activities of daily living questionnaire: A validation study in patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:223–230.
25. 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;34:939–944.
26. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londo E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Diagnosis and management of dementia with lewy bodies: Third report of the dlb consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–1872.
27. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The lund and manchester groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:416–418.
28. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425–432.
29. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*. 1993;43:250–260.
30. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007;68:1588–1595.
31. Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*. 2007;68:214–222.
32. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention study. *Lancet*. 2003;361:2046–2048.
33. Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, Zheng L, Jagust WJ, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, Decarli CC, Weiner MW, Vinters HV. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Ann Neurol*. 2006;60:677–687.
34. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: The LADIS study. *Stroke*. 2005;36:2116–2120.

## **DISCUSSION.**

**Avantages et limites de l'étude des facteurs pronostiques des démences à partir de bases de données de CMRR**

Les avantages et les limites de l'utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique pour l'étude des facteurs pronostique discutés dans la deuxième partie de la thèse sont inévitablement existants lors de l'étude de patients ayant des troubles de la mémoire ou des démences et pris en charge en structure de soins. Dans cette discussion, nous reprendrons ces éléments discutés dans la deuxième partie, en soulignant les particularités liées à l'étude de cette population et en développant certaines caractéristiques spécifiques à l'étude des facteurs pronostiques des troubles de la mémoire ou des démences.

## 1. Le diagnostic

Comme nous l'avons indiqué dans la première partie, un des intérêts majeurs de l'utilisation de données cliniques des CMRR est la bonne caractérisation diagnostique des patients car tous bénéficient d'une imagerie cérébrale et d'un suivi par une équipe pluridisciplinaire (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3.2). Les principales difficultés diagnostiques se posent pour les démences vasculaires ainsi que pour les démences mixtes (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.4). Pour le diagnostic des démences vasculaires, la réalisation d'une IRM ou d'un scanner pour tous les patients consultant au CMRR de Lille – Bailleul permet notamment d'utiliser les critères du NINDS-AIREN, seuls critères requérant la réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale avec les critères de l'ADDC (ces derniers sont cependant peu utilisés en recherche, 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.4.b). L'utilisation des critères du NINDS-AIREN permet ainsi d'avoir une très bonne spécificité diagnostique (98.0 %), avec toutefois une sensibilité insuffisante de 19 % (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 3.2.2.4.b). L'imagerie cérébrale permet également de mieux repérer les démences mixtes grâce à la visualisation des lésions vasculaires chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer (Gold et coll. 1997; Pasquier et coll. 1999). Plus généralement, une étude de Aichner et coll. a montré que la validité des diagnostics des démences neurodégénératives, qui est de 80% sur la base du diagnostic clinique, passe à 95% en ajoutant les informations apportées par la neuroimagerie. Pour les démences vasculaires, la validité des diagnostics peut ainsi passer de 75% (diagnostic clinique) à 90% en ajoutant les informations apportées par la neuroimagerie (Aichner et coll. 1996; Hentschel et coll. 2005). Les résultats des analyses autopsiques réalisées au CMRR de Lille – Bailleul vont dans le sens de cette bonne spécificité décrite dans la littérature, avec une confirmation des diagnostics cliniques des démences vasculaires dans 3 cas sur 3 et des démences mixtes dans 14 cas sur 15 (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3.2). Il pourrait être néanmoins intéressant d'augmenter le nombre de données neuropathologiques afin de savoir si ces tendances se confirment.

Ces difficultés diagnostiques, consécutives à l'absence de critères diagnostiques consensuels, sont toutefois susceptibles d'engendrer des erreurs de classement des patients et ont été discutées dans l'article sur les caractéristiques cliniques des patients ayant une 'MA avec MCV', une démence vasculaire ou une maladie d'Alzheimer, ainsi que dans l'article sur la conversion en démence chez les patients MCI.

Cette caractérisation diagnostique n'est pas toujours possible dans les études en population générale, où la réalisation quasi systématique d'un examen d'imagerie cérébrale morphologique pose des problèmes à la fois de coût et d'organisation.

## **2. Etude de la progression de la sévérité des démences**

La sévérité de la maladie peut avoir une expression différente selon le type de démences. Pour étudier la progression de la sévérité des démences, il est nécessaire de disposer de mesures répétées de tests des fonctions cognitives et exécutives. La plupart des échelles d'évaluation des fonctions cognitives ont d'abord été conçues pour le repérage et le diagnostic clinique des démences. Elles sont cependant souvent utilisées dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients et de la recherche clinique pour la sélection des sujets, l'évaluation des effets d'un traitement médicamenteux ou dans le cadre de l'étude de la progression des troubles des fonctions cognitives. Parmi l'ensemble des tests, le MMSE est celui qui est le plus largement utilisé principalement du fait de sa facilité et de sa rapidité d'utilisation (Tombaugh & McIntyre 1992). D'autres tests d'évaluation des fonctions cognitives globales sont également fréquemment utilisés, surtout lors d'essais thérapeutiques, comme l'échelle ADAS-Cog par exemple (Rosen et coll. 1984). Cette échelle, nécessitant une durée de 30 à 45 minutes pour sa passation, est un instrument qui a été construit spécifiquement pour étudier tous les aspects de la maladie d'Alzheimer. Cette échelle est sensible aux aspects évolutifs de la pathologie et peut être administrée aux patients ayant des démences débutantes ou sévères (Rosen et coll. 1984).

On peut distinguer deux problèmes dans l'analyse de la progression des fonctions cognitives et exécutives à des fins de recherche. Tout d'abord, les problèmes liés à la mesure de la cognition sont susceptibles d'engendrer des erreurs de classement. Par ailleurs, l'analyse longitudinale de ces tests pose d'autres problèmes, comme par exemple l'effet apprentissage, l'effet plancher, les problèmes de données manquantes ou liés aux sujets perdus de vue.

### **2.1. Problèmes liés à la mesure**

De manière générale, pour être utilisable en recherche biomédicale, une mesure doit

avoir un certain nombre de qualités. Il y a tout d'abord ses qualités intrinsèques, non liées à l'usage qui en est faite : l'exactitude, la précision et la reproductibilité. Ensuite, certaines qualités sont liées à l'usage qui est fait de la mesure. Par exemple, pour limiter les faux positifs et les faux négatifs, une mesure de test de dépistage des démences doit avoir un bon compromis entre sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative. Enfin, une mesure doit avoir des qualités pratiques : être acceptable, facile à réaliser et avoir un coût non disproportionné par rapport à l'enjeu.

Quel que soit le test cognitif étudié, certains facteurs influencent son résultat : l'éducation, le milieu socioculturel, la langue, l'état affectif (dépression...), la présence de comorbidités (déficit sensoriel, confusion, globe urinaire, fécalome, pneumonie...) ou l'environnement au moment de la passation du test (Morris et coll. 1999). C'est pourquoi il est recommandé d'interpréter les résultats au moins en fonction de l'âge, du niveau d'éducation et du sexe du patient (Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 1996). Le résultat d'un test dépend également en partie de l'expérimentateur et de la façon dont le test est administré.

Les erreurs de classement éventuelles liées à ces erreurs se retrouvent quel que soit le mode de recrutement des sujets.

## **2.2. Problèmes liés à l'utilisation longitudinale**

### **2.2.1. Problèmes liés à l'utilisation de données longitudinales de manière générale**

- Lors de l'étude d'une mesure au cours du temps, une erreur de mesure peut être sans conséquence sur l'étude longitudinale si elle est identique quel que soit le moment de la mesure. Ainsi, même si la mesure ne reflète pas les capacités réelles d'un sujet, l'erreur sera inchangée au cours du suivi (Morris 1999). L'observation d'un déclin par exemple reflétera alors un véritable changement.
- Pour étudier l'évolution d'une mesure, il est préférable d'utiliser plus de deux mesures d'un test afin de limiter l'influence des phénomènes suivants (Morris 1999) :
  - La variation aléatoire.
  - La régression vers la moyenne. Des scores extrêmes seront souvent moins extrêmes lors d'une seconde évaluation du simple fait du hasard. Cet effet sera plus marqué pour des premières mesures localisées dans les extrêmes

d'une distribution. Cette tendance à se diriger vers la moyenne et s'éloigner des extrêmes a été appelée « régression » par Sir Francis Galton dans une étude sur les tailles moyennes des fils de parents très grands et très petits. Il trouva que les fils de parents très grands ou très petits avaient tendance à être respectivement grands ou petits, mais pas aussi grands ni aussi petits que leurs parents (Bland & Altman 1994).

Ces phénomènes sont décrits quel que soit le type d'étude.

- Ensuite, idéalement, afin de faciliter l'analyse statistique et l'interprétation des données, les mesures doivent être réalisées en nombre égal et à la même fréquence pour l'ensemble des participants à une étude longitudinale. Ces conditions sont plus facilement respectées dans des études pour lesquelles le protocole a été construit a priori, comme dans les études en population générale ou les essais thérapeutiques. En effet, le plus souvent, les participants sont convoqués à des dates fixes après leur inclusion dans l'étude. Cela ne sera pas le cas dans les études a posteriori, comme celles reposant sur les bases de données cliniques. Toutefois, les bases de données cliniques offrent l'avantage d'avoir un plus grand nombre de données disponibles pour un même patient que les bases de population générale. Dans ce dernier type d'étude, la convocation des sujets est en effet souvent prévue tous les ans ou tous les deux ans, en partie pour des raisons de coût.

## **2.2.2. Problèmes liés à l'utilisation de données longitudinales spécifiques aux mesures des fonctions cognitives et exécutives**

### **2.2.2.1. L'effet apprentissage**

Les résultats obtenus lors d'une deuxième passation d'un test neuropsychologique peuvent se révéler meilleurs que lors de la première passation, alors même que les fonctions cognitives sont restées inchangées. Cet effet d'apprentissage peut être dû au développement de stratégies, à une familiarité progressive avec l'épreuve, ou à un apprentissage implicite. Une étude de la progression du test du MMSE auprès de sujets non déments de population générale a ainsi montré que les performances étaient améliorées, de 0.60 points chez les sujets de moins de 65 ans et de 0.83 points chez les sujets de plus de 85 ans, lors de la deuxième passation du test après un an (Jacqmin-Gadda et coll. 1997b). Cet effet n'a pas été retrouvé à

la troisième évaluation. Cet effet d'apprentissage est néanmoins variable selon les tests neuropsychologiques. Ainsi, le MMSE aurait un effet apprentissage plus important que le Set test d'Isaac à 15 secondes, test de fluence verbale consistant à faire citer au patient successivement le plus grand nombre de noms issus de quatre catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits et villes) (Morris et coll. 1999). Cet effet apprentissage est observé quel que soit le mode de recrutement des sujets.

#### **2.2.2.2. L'effet plancher et l'effet plafond**

La possibilité de mesurer un changement peut être limitée aux effets plancher et plafond. L'effet plafond se produit plutôt chez des personnes ayant un haut niveau d'éducation, chez qui les tests cognitifs ne permettent pas de mettre en évidence de légers déclin des fonctions cognitives lors de deux évaluations espacées (Proust-Lima et coll. 2007; Tombaugh & McIntyre 1992). L'effet plancher se produit à des stades de démence avancés, lorsque les déficits cognitifs ne permettent pas de réaliser les épreuves, ou que les résultats aux évaluations sont déjà au score le plus bas. Ces effets plancher et plafond peuvent avoir pour conséquence une erreur dans la mesure du déclin des fonctions cognitives, en sous estimant le déclin des fonctions cognitives (Proust-Lima et coll. 2007). L'effet plancher peut de plus rendre l'étude du déclin cognitif impossible à partir d'un stade de démence avancé.

Dans une population de sujets non déments de population générale, ces effets seraient plus marqués pour le test du MMSE que pour d'autres tests cognitifs, comme le set test d'Isaac à 15 secondes (Proust-Lima et coll. 2007). Ainsi, le MMSE ne permettrait pas d'identifier suffisamment les déclin des fonctions cognitives pour des hauts niveaux de cognition. Selon cette étude, le set test d'Isaac permettrait de mieux mesurer ces changements cognitifs pour les hauts niveaux d'éducation, grâce à sa dimension vitesse à 15 secondes (Proust-Lima et coll. 2007).

Là encore, ces effets se retrouvent quel que soit le mode de recrutement des sujets.

#### **2.2.2.3. Les données manquantes et les perdus de vue**

Dans les études longitudinales, les données manquantes peuvent se produire au cours du suivi, sans pour autant que la personne ne soit perdue de vue. Une évaluation du score de MMSE peut ainsi être manquante lors d'un suivi si le patient présentait un épisode de confusion par exemple. Les données manquantes peuvent par ailleurs être dues à une perte de vue des patients.

Même si la présence de données manquantes au cours du suivi est classiquement décrite dans de nombreuses études longitudinales, elles sont particulièrement marquées lors de l'étude des fonctions cognitives. En effet, les caractéristiques de la population étudiée, âgée, avec des comorbidités (problèmes de surdité, de déficiences visuelles..), fatigable, rendent l'administration d'un questionnaire difficile (Dartigues 2005). De plus, la donnée manquante ne survient le plus souvent pas au hasard. Ainsi, dans l'étude PAQUID, le pourcentage de sujets décédés était plus important chez les sujets ayant au moins une donnée manquante à un des tests cognitifs administrés deux ans plus tôt que chez ceux n'ayant pas de données manquantes, qu'ils aient un déficit cognitif ou même un MCI. Le pourcentage de sujets devenus déments était par ailleurs de 12.1% chez ceux ayant au moins une donnée manquante alors qu'il était de 13.9% parmi les sujets MCI sans données manquantes et de 3.4% chez les sujets n'ayant pas de déficit cognitif et pas de données manquantes (Dartigues et coll. 1997; Dartigues 2005).

La question de l'impact des sujets perdus de vue sur les résultats des analyses longitudinales du MMSE doit par ailleurs être posée. Une étude de patients pris en charge en clinique et suivis pour une durée moyenne de 4 ans a en effet montré que les patients déments non revus à la visite de suivi de 4 ans avaient des scores de MMSE plus bas lors de leur première visite et avaient des résultats aux échelles fonctionnelles moins bons que les patients non perdus de vue (Clark et coll. 1999). Le problème lié aux patients perdus de vue est plus largement exposé dans le chapitre sur les phénomènes de sélection, car il peut également avoir des conséquences sur d'autres analyses longitudinales, notamment les analyses de survie (Discussion, § 5.3).

Ces résultats suggèrent que le risque de perdre de vue un sujet ou de ne pas avoir une mesure peut être dépendant de son déclin des fonctions cognitives et qu'il faudrait donc tenir compte de ces données manquantes dans les analyses statistiques (Jacqmin-Gadda et coll. 1997a). La proportion de patients ayant un déclin plus important risque donc de diminuer au cours du temps, et le déclin moyen observé risque d'être sous estimé pour les variables mesurées les plus longtemps après la date de début.

Ainsi, quand le nombre de personnes perdues de vue est important, il est recommandé de réaliser une analyse de sensibilité pour estimer leur impact sur les résultats observés (Touloumi et coll. 2002). Dans tous les cas, la connaissance du pourcentage de perdus de vue en fonction du temps permettra d'éventuellement censurer les données à droite dès lors que ce pourcentage est trop élevé. Il peut également être intéressant d'effectuer une génération de données manquantes à partir des données observées (Touloumi et coll. 2002).

Là encore, ce problème de données manquantes se retrouvera quel que soit le mode de recrutement des sujets.

#### **2.2.2.4. Prise en compte de la non-linéarité du déclin**

Des observations cliniques ont suggéré que la progression de la maladie d'Alzheimer se déroulait en plusieurs étapes. Lors de la première période, au début de la maladie, peu de changements cognitifs seraient perceptibles. Une détérioration rapide des fonctions cognitives caractériserait une deuxième période de progression de la maladie. La dernière période correspondrait à une phase au cours de laquelle les changements cognitifs ne sont plus perceptibles, car le déficit cognitif est trop sévère (Helmes et coll. 2002). Cette évolution en trois phases a été testée statistiquement, elle est effectivement plus correcte pour modéliser le déclin cognitif que le modèle linéaire (Helmes et coll. 2002; Soto et coll. 2005; Teri et coll. 1995). Cependant, le modèle quadratique (introduction d'un terme « temps au carré » dans le modèle) montrerait une meilleure adéquation aux données que le modèle tri-linéaire (Helmes et coll. 2002).

Au CMRR de de Lille – Bailleul, l'application d'un modèle non linéaire d'étude du déclin cognitif n'est possible qu'avec le test du MMSE, qui est le seul réalisé et informatisé lors de chaque visite. Un modèle mixte de régression à effets aléatoires, en ajustant sur un terme quadratique du temps (Helmes et coll. 2002), permet ainsi de prendre en compte cette non-linéarité du déclin. Aussi, malgré le manque de sensibilité et de spécificité du MMSE pour le suivi des fonctions cognitives, un des intérêts des analyses des mesures répétées du MMSE présentées dans la thèse, est qu'elles permettent de prendre en compte la non linéarité du déclin ce qui n'est pas possible lors de l'analyse de la différence des scores de DRS. Dans l'étude du niveau d'éducation sur le déclin du MMSE, son effet n'a été perceptible qu'après ajustement sur ce terme quadratique du temps (ainsi que sur la DRS initiale). Cependant, l'ajustement sur ce terme n'améliore pas systématiquement la vraisemblance du modèle dans nos analyses (*cf.* 2<sup>ème</sup> article).

#### **2.2.2.5. Prise en compte des différents stades de la maladie lors de la première évaluation cognitive**

Un groupe de sujets malades sera composé de sujets ayant des démences à des stades de sévérité différents, et donc des résultats aux tests cognitifs très variables lors de leur inclusion dans l'étude.

Cette variabilité de valeurs aux évaluations cognitives lors de l'inclusion des patients complique l'interprétation des analyses longitudinales. En effet, pour l'étude sur le niveau d'éducation présentée dans la thèse, les valeurs de MMSE étaient plus élevées à l'inclusion pour les hauts niveaux d'éducation que pour les autres niveaux d'éducation. Comme le déclin du MMSE est non linéaire au cours du temps (Helmes et coll. 2002), il est possible que des différences observées de déclin de MMSE selon l'éducation reflètent des différences de sévérité de la maladie d'Alzheimer dans les différents groupes d'éducation plutôt qu'une différence réelle due à l'éducation. L'interprétation de l'effet de l'éducation sur le déclin du MMSE est alors difficile. L'ajustement sur le MMSE ou la DRS à l'inclusion dans les analyses longitudinales, permettant ainsi de tenir compte de la sévérité de la maladie d'Alzheimer, limite en partie ce biais. Dans cette étude, l'effet du niveau d'éducation sur le déclin du MMSE n'a été perceptible qu'après ajustement sur la DRS initiale (et sur le terme quadratique du temps). Il serait peut être intéressant d'avoir d'autres moyens d'évaluer la sévérité, avec des instruments indépendants du niveau d'éducation.

#### **2.2.2.6. Pertinence des tests pour une étude longitudinale**

Le déclin des fonctions cognitives peut être étudié de manière globale, en utilisant des tests évaluant les fonctions cognitives dans leur globalité, tels que le MMSE ou la DRS, ou de manière plus spécifique, avec des tests explorant des fonctions cognitives particulières (tests de mémoire épisodique, tests de mémoire sémantique, test de langage...). Ces tests explorant un domaine particulier sont le plus souvent réalisés par un neuropsychologue de manière groupée, au sein d'une batterie de tests.

L'étude du déclin des fonctions exécutives fait le plus souvent appel à des échelles d'évaluation de la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne, comme l'échelle IADL de Lawton (Lawton & Brody 1969) ou l'échelle ADCS-ADL (Galasko B et coll. 1997).

En dehors de la nécessité de réaliser un test au moment d'une consultation, la durée de passation des tests va en partie conditionner leur réalisation répétée au cours du temps. Ainsi, le score de MMSE, nécessitant quelques minutes est plus facilement réalisable que la DRS, nécessitant 20 à 45 minutes.

Le score de MMSE, instrument validé pour le dépistage des troubles des fonctions cognitives (Petit et coll. 1998), est cependant critiqué comme instrument de suivi des fonctions cognitives. Selon une analyse de données de patients déments suivis en structure de soins, ce test d'évaluation global serait en effet peu fiable lors de son utilisation pour une période de suivi de moins de 3 ans, en raison d'erreurs de mesures et de variations

importantes lors des répétitions des mesures (Clark et coll. 1999). Il aurait également beaucoup moins de sensibilité et de spécificité pour le suivi des fonctions cognitives d'un patient dément que l'échelle globale de DRS (Salmon et coll. 1990). L'utilisation d'autres d'échelles explorant des domaines particuliers est également plus pertinente que le seul emploi du MMSE, mais se heurte à des problématiques de faisabilité de manière répétée au cours du temps.

Au CMRR de Lille – Bailleul, même si une batterie de tests est réalisée lors des consultations ou hospitalisations, les résultats aux tests ne sont pas tous informatisés (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3). De plus, parmi les tests informatisés, la plupart ne sont pas systématiquement réalisés lors des suivis ultérieurs des patients (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3.1). Ainsi, à l'heure actuelle, seul le MMSE est réalisé et informatisé lors de chaque visite. La DRS, informatisée également, est réalisée plusieurs fois au cours du suivi, cependant de manière non systématique.

L'utilisation des données informatisées seules permet donc d'évaluer le déclin des fonctions cognitives de manière globale, soit en modélisant le déclin du MMSE dans un modèle de mesures répétées, soit en faisant la simple différence des scores lors de deux évaluations successives de la DRS (pour une partie des patients suivis). Comme le MMSE a beaucoup moins de sensibilité et de spécificité que la DRS pour le suivi des fonctions cognitives d'un patient dément (Salmon et coll. 1990), il est intéressant d'étudier la DRS malgré son faible nombre de mesures (à l'inclusion et lors des suivis). Cependant, nos résultats d'analyse des mesures répétées du MMSE en fonction du niveau d'éducation ou selon le type de démence (*cf.* 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> article) étaient concordants avec l'analyse de la différence du score de DRS.

Il serait intéressant de pouvoir explorer plus finement les différents domaines de déclin des fonctions cognitives des patients suivis au CMRR de Lille – Bailleul. Par exemple les sous domaines de la DRS sont déjà recueillis dans les dossiers médicaux et pourraient être informatisés, permettant ainsi une analyse dans les années ultérieures. Néanmoins, ces tests seront dans tous les cas réalisés moins souvent que le MMSE, et on se trouvera confronté aux mêmes problèmes d'analyses que pour l'échelle DRS.

Au CMRR, l'étude du déclin fonctionnel ne peut être réalisé que pour une partie des patients, puisque l'échelle ADCS-ADL est réalisée uniquement lors des hospitalisations de jour pour lesquelles un informant est présent. Son étude longitudinale n'est par ailleurs pas possible actuellement, n'étant informatisée que depuis 2005. Elle posera de plus les mêmes problèmes d'analyse que pour l'échelle DRS, ainsi, seule une différence de score pourra être

envisagée et pour une partie des patients seulement. Ainsi, l'étude du déclin des fonctions exécutives n'est pas satisfaisant à partir des données du CMRR. Or, on sait que certaines démences, par exemple les démences vasculaires, ont plutôt un déclin des fonctions exécutives avec un retentissement moins important sur le MMSE (Graham et coll. 2004; Looi & Sachdev 1999). C'est d'ailleurs un des avantages des études prospectives qui peuvent plus facilement programmer un suivi plus complet avec des batteries de test plus larges ainsi que des évaluations régulières des fonctions exécutives.

### **3. Qualité des autres variables recueillies au CMRR**

Comme nous l'avons indiqué dans le § 2.1.1 de la 2<sup>ème</sup> partie, une des particularités des études reposant sur des bases de données médicales est que l'étape de formulation du problème est réalisée a posteriori, notamment avec une absence de l'étape de formulation d'un questionnaire réalisé pour répondre à un objectif donné. Les variables informatisées dans de telles bases de données ne correspondent donc pas systématiquement à celles qui seraient les plus pertinentes pour répondre à une hypothèse de recherche. L'exemple de l'étude sur le lien entre la durée de traitement et la survie, décrit dans le § 2.1.1 de la 2<sup>ème</sup> partie, illustre bien ce problème. En effet, pour étudier la relation entre la durée de traitement et la survie, il est nécessaire d'estimer de façon précise la durée du traitement. Il faudrait dans ce cas idéalement disposer de la date de mise sous traitement, des périodes d'interruption, des dates d'arrêts, voire des doses administrées. Dans la base de données du CMRR de Lille – Bailleul, les informations exploitables à partir des données informatisées sont le statut traité/non traité, le nom de la molécule administrée, les périodes d'arrêt et de reprise du traitement, le changement éventuel de molécule, et la posologie quand elle est connue. L'ensemble de ces informations est renseigné en texte libre, dans le même champ informatique. Ce mode d'enregistrement ainsi que la description manquante des périodes de traitement rend difficile l'analyse du traitement et de sa durée sur la survie des démences. Afin de pouvoir étudier la durée du traitement, un retour au dossier papier s'avère alors indispensable. De manière courante au CMRR de Lille – Bailleul, lorsque les variables informatisées ne permettent pas de répondre à une question de recherche, un retour au dossier papier est réalisé. Ces enquêtes ancillaires peuvent permettre de valider des données déjà informatisées. En effet, en l'absence de référence, l'information sur la qualité de l'information informatisée n'est pas disponible. Ainsi, afin de montrer la fiabilité et la validité des données recueillies dans la base informatique, la connaissance du pourcentage d'erreur en prenant comme 'gold standard' le dossier papier serait intéressante.

Les dossiers cliniques du CMRR de Lille - Bailleul contiennent une grande quantité de variables dont une partie est informatisée (cf. 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.3). Dans l'ensemble, les données semblent de bonne qualité, une vérification de l'ensemble des données de la base étant systématiquement réalisée, avec notamment la recherche des informations manquantes. Cependant, afin d'améliorer la qualité des informations recueillies et de limiter ainsi des biais potentiels de classement, une modification du recueil de certaines variables peut s'avérer pertinente. Ces modifications devraient être réalisées soit au niveau du dossier papier, soit au niveau du dossier informatisé.

Tout d'abord, des modifications de définition de variables peuvent être envisagées. Cependant, elles vont compliquer leur analyse longitudinale, car les variables ne sont alors plus comparables avant et après le changement de définition. Par exemple, il serait intéressant de modifier la variable 'niveau d'éducation', l'information sur le nombre exact d'années d'études permettant de mesurer avec plus de finesse son association avec le déclin cognitif. La modification devrait se faire au niveau du dossier papier puisque le nombre d'années d'études y est le plus souvent recueilli de manière qualitative (moins de 8 ans, de 9 à 12 ans, plus de 12 ans). Cependant, même si cette modification améliorera la précision de la mesure, l'analyse pour des groupes de patients ayant l'ancienne et la nouvelle définition sera plus compliquée.

Des ajouts de variables peuvent également être envisagés. Par exemple, le recueil informatique des variables des échelles cliniques de démences ou des 5 mots de Dubois est réalisé depuis 2005, mais leur analyse pour des patients ayant consulté avant 2005 au CMRR nécessite encore un retour au dossier papier. Par ailleurs, quand les variables sont ajoutées au dossier papier, il est nécessaire d'attendre plusieurs années avant de pouvoir les exploiter.

Enfin, des modifications dans le mode de recueil peuvent être intéressantes. Actuellement, le recueil des variables concernant des pathologies intercurrentes (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie...) ou des comportements (tabagisme, alcoolisme...) est susceptible d'engendrer des problèmes de classement des patients. En effet, dans la base de données informatique, l'information est notée uniquement lorsque la pathologie ou le comportement est présent. Un problème d'interprétation peut alors se poser lorsque ces variables sont non renseignées. Dans le cas de l'hypertension artérielle par exemple, il n'est pas toujours possible de faire la part des choses entre un non-report dans le dossier papier lorsqu'il n'y a pas d'hypertension artérielle, une non-connaissance de l'hypertension artérielle, une hypertension artérielle présente mais non saisie dans le dossier informatique, ou une absence de l'hypertension artérielle. Un enregistrement systématique dans les dossiers papier et informatique permettrait de lever cette incertitude. Le recueil d'événements survenus

durant le suivi des patients, tels que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), pose par ailleurs quelques difficultés. Tout d'abord, cette information est recherchée lors du suivi du patient, il est cependant possible que les patients perdus de vue aient plus souvent des AVC que les patients suivis. Pour cela, il est important de rechercher l'information auprès du médecin traitant ou au sein des patients hospitalisés. Ensuite, le recueil informatique rend son analyse difficile. En effet, comme pour les traitements, ils sont saisis dans un champ en texte libre permettant la notification de multiples événements survenus au cours du suivi (pneumopathie, nausées, malaise, aggravation clinique...). La création d'un champ dédié à la survenue des AVC ainsi que le renseignement de la date de l'AVC permettrait de mieux étudier leur impact sur l'évolution des fonctions cognitives des patients du CMRR.

#### **4. Analyse de la survie**

Comme pour les analyses longitudinales de scores cognitifs, la question de l'impact des sujets perdus de vue sur les résultats des analyses de survie doit être posée. En effet, une étude de patients déments pris en charge en clinique et suivis pour une durée moyenne de 4 ans a montré que la raison de perte de vue de ces patients à la visite de suivi de 4 ans était dans 54.3 % des cas une entrée en institution et le décès dans 37.1 % des cas (Clark et coll. 1999). Ce résultat nous suggère que ce phénomène ne survient pas au hasard. Ce problème de sélection dû aux sujets perdus de vue est discuté de manière plus détaillée dans le chapitre 6 (*cf.* Discussion, § 6.3). De manière courante au CMRR de Lille – Bailleul, des enquêtes ancillaires sont réalisées pour retrouver les informations sur les décès.

Une autre difficulté lors de l'analyse de survie est le choix de la date d'origine de l'analyse. En effet, la méthode la plus classique est de calculer la survie à partir de la date (ou l'âge) de la première consultation dans la structure de soins. Cependant, la décision de consulter ne survient pas au hasard et de nombreux facteurs vont la déterminer. Les facteurs socio-économiques jouent en effet un rôle important dans cette décision, les sujets ayant des hauts niveaux d'éducation pouvant être alertés ou gênés plus rapidement par une diminution de leurs fonctions cognitives. Un autre phénomène pouvant biaiser l'analyse de survie en prenant la date de première consultation comme date d'origine est lié à la survie sélective et à la morbidité compétitive (*cf.* Discussion, § 6.2). Ce phénomène peut entraîner une surestimation de la survie, les cas les plus rapidement évolutifs étant décédés avant même de pouvoir consulter (Wolfson et coll. 2001).

Afin de limiter l'impact de cette survie sélective dans les analyses, il est possible de modéliser la survie à partir de l'âge des premiers symptômes (modèles à entrée retardée) au

lieu de l'âge à la première consultation (Wolfson et coll. 2001). Cependant, on se trouve alors confronté à la difficulté d'établir l'âge de début de la maladie surtout chez des personnes ayant des troubles de la mémoire. En effet, la méthode d'établissement de l'âge de début de la démence n'est pas consensuelle. L'utilisation de l'âge de début communiqué par l'informant lors d'une consultation, comme cela est réalisé au CMRR de Lille – Bailleul, a été comparée aux données du dossier médical (Fiske et coll. 2005). Selon cette étude, les données communiquées par l'informant étaient valides pour l'établissement de l'âge de début de la démence (Fiske et coll. 2005).

Nous avons utilisé les deux méthodes d'analyses de survie pour les études présentées dans la thèse, avec des résultats concordants à chaque fois. Dans nos analyses, la variabilité des estimations de risque relatif était cependant plus importante avec le modèle classique par rapport au modèle à entrée retardée. Par exemple, le risque de décès des DV par rapport aux MA était de 0.7 (IC 95 % [0.5-1.1]) avec un écart type de 0.23 avec le modèle à entrée retardée, alors qu'il était de 0.5 (IC 95 % [0.2-1.2]) avec un écart type de 0.41 avec le modèle classique. Bien qu'aucune de ces deux méthodes n'apparaisse comme totalement satisfaisante pour correctement modéliser la survie, des auteurs recommandent l'utilisation du modèle à entrée retardée malgré la difficulté d'établir avec justesse l'âge de début de la maladie (Doraiswamy et coll. 1998; Knopman 1998; Wolfson et coll. 2001). Les résultats présentés peuvent cependant paraître moins lisibles lorsque sont présentés ensemble des modèles de survie modélisés à partir de l'âge des premiers symptômes et des modèles de déclin cognitifs modélisés à partir de la première consultation.

## 5. Taille et coût de ces études

Comme nous l'avons souligné précédemment (*cf.* 2<sup>ème</sup> partie, § 2.2), l'un des avantages de l'utilisation de bases de données médicales est la grande taille des échantillons de patients par rapport aux études de population générale. Le nombre de patients dans les études de population générale dépend en effet de l'incidence de la maladie (*cf.* 2<sup>ème</sup> partie, § 2.2). Une analyse faite à partir de 8 populations européennes a permis d'estimer l'incidence des démences toutes causes de 2 pour 1 000 personnes années de 65 à 69 ans à 70 pour 1000 personnes années après 90 ans (Fratiglioni et coll. 2000). Afin de donner un ordre d'idée, on peut grossièrement estimer à partir de ces chiffres d'incidence qu'une cohorte de 10 000 patients âgés de 65 à 69 ans comporterait environ 80 cas de patient déments 4 ans après l'inclusion. A titre d'illustration, le nombre de cas incidents de démence observé était de 190 cinq ans après l'inclusion de 3675 sujets (âgés de 65 ans et plus) non déments dans la cohorte PAQUID (Letenneur et coll. 1999), de 146 deux ans après l'inclusion de 6870 sujets (âgés de 55 ans et plus) non déments dans la Rotterdam Study (Ott et coll. 1998) et de 216 quatre ans après l'inclusion de 6791 sujets (âgés de 65 ans et plus) non déments dans la cohorte des trois cités (Bruandet et coll. 2008). Le coût engendré par le recrutement et le suivi de ces cohortes augmentera inévitablement avec le nombre de patients déments 'souhaités'. Par ailleurs, la taille de la cohorte augmentera également si l'on souhaite étudier des démences plus rares que la maladie d'Alzheimer.

Par exemple, dans le cas des démences vasculaires, une étude de 3602 sujets de population générale a permis l'étude d'un groupe de 62 patients ayant une démence vasculaire 5 ans après l'inclusion (Fitzpatrick et coll. 2005). Une autre étude de 2400 sujets de population générale a permis l'étude de 52 patients avec une démence vasculaire 7 ans après l'inclusion (Aguero-Torres et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 2002). Au total, les données de la littérature montrent que le nombre de patients ayant une démence vasculaire, sélectionnés à partir d'étude prospectives en population générale, ne dépasse pas la centaine de sujets (Aevarsson et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 1998; Aguero-Torres et coll. 2002; Fitzpatrick et coll. 2005; Katzman et coll. 1994; Knopman et coll. 2003; Nielsen et coll. 1991; Skoog et coll. 1993). Les bases de données cliniques, ne comportant que des patients, ont potentiellement un nombre de patients plus élevé, avec une possibilité d'étudier plus finement les pathologies rares. Ainsi, la base de données du CMRR de Lille - Bailleul nous a permis d'étudier les caractéristiques de 970 patients ayant une démence (141 DV, 663 MA, et 166

‘MA avec MCV’), sans devoir attendre la survenue éventuelle d’une démence comme dans les études de cohorte prospective et pour un coût moins élevé qu’une étude de cohorte prospective. Cependant, comme nous l’avons souligné dans le § 2.2 de la 2<sup>ème</sup> partie, les études prospectives de population générale permettent l’estimation de l’incidence, l’analyse des facteurs de risque ou l’estimation de la vraie survie, utile à des fins de planification sanitaire, ce qui n’est pas possible à partir des bases de données médicales.

## **6. Influence de la sélection des patients sur la représentativité des échantillons**

Les phénomènes de sélection de populations prises en charge en structures de soins, exposés dans la deuxième partie (*cf.* 2<sup>ème</sup> partie, § 2.1.2), vont inévitablement se retrouver lors de l’étude des démences à partir de bases de données de CMRR. Nous reprendrons ci dessous ces différents biais en soulignant les particularités pour l’étude de patients déments.

### **6.1. Les biais d’accès aux soins**

Les bases de données médicales ne concernant que des personnes qui consultent un médecin dans une structure de soins, les personnes ne consultant pas seront donc nécessairement exclues de ces bases. A priori, cette sélection ne devrait pas se retrouver dans les études de population générale. Pour ce dernier mode de recrutement, il est cependant possible que les personnes refusant de participer aient des caractéristiques communes aux personnes ne consultant pas en structure de soins. En particulier, le déni des troubles, fréquent dans ce type de pathologies est une des raisons possibles de refus de participation dans des études de population générale (Dartigues 2005).

Parmi les personnes qui consultent, le niveau de spécialisation de la structure de soins va provoquer une autre sélection. Ainsi, un biais dû à l’hyperspécialisation du centre est très probable dans les CMRR, car ils ont une mission de recours, pour les cas diagnostiques difficiles par exemple. D’ailleurs, les différences de répartition diagnostique, de recours au spécialiste et de distance parcourue pour accéder aux soins entre les patients pris en charge au CMRR de Lille – Bailleul et ceux pris en charge dans les autres consultations mémoire de la région Nord – Pas-de-Calais témoigne de cette hyperspécialisation (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.2) (CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007). Cette hyperspécialisation peut avoir une conséquence sur les délais d’attente des consultations et sélectionner les personnes les plus ‘motivées’. Ainsi, le fait que les consultants du CMRR de

Lille – Bailleul aient un plus haut niveau d'éducation que ceux des autres consultations mémoire de la région peut probablement s'expliquer par cette sélection.

Les caractéristiques de la population atteinte de démence peuvent majorer certains phénomènes de sélection. Certains symptômes de démences, les troubles de la mémoire, sont facilement attribués à l'âge et n'incitent pas à consulter. Les personnes âgées ne sont ainsi pas alertées par ces signes ou ne souhaitent pas consulter, par peur du diagnostic, surtout en l'absence de possibilité d'un traitement curatif.

Les antécédents familiaux de démence peuvent également provoquer une sélection, la concentration familiale des cas pouvant provoquer une peur dans la famille avec une plus grande vigilance à l'égard de troubles de la mémoire éventuels (Dartigues 2005).

Au total, la sélection des cas de démences pris en charge en structure de soins ne se fait pas au hasard, et les facteurs socio-économiques (le niveau d'éducation notamment) y jouent un rôle important.

## **6.2.     *Biais de survie sélective et morbidité compétitive***

Comme les populations de patients atteints de démence sont âgées, les phénomènes de survie sélective exposés dans le § 2.1.2.2 de la 2<sup>ème</sup> partie vont être majorés. En effet, les personnes décédées précocement, avant 60 ans, ont certainement des caractéristiques socio-économiques, génétiques ou comportementales différentes des personnes survivantes. Ainsi, par exemple, les hommes, les personnes ayant un bas niveau d'éducation, les personnes ayant des profils génétiques prédisposant à la survenue de maladies mortelles, les consommateurs d'alcool ou de tabac ou encore les obèses survivent en moindre proportion que les autres, et ces déterminants peuvent être des déterminants de maladies liées à l'âge. A cause de ce phénomène, on peut observer certains résultats déroutants, liés à la sélection de sujets survivants et résistants aux maladies (Dartigues 2005). Ce phénomène augmente certainement la probabilité de sélectionner des patients ayant une forme de démence plus lentement évolutive ou moins sévère et ce d'autant plus que l'étude intéresse des cas prévalents. Les études de cohorte réalisées en population générale limitent certainement ce biais.

## **6.3.     *Les perdus de vue***

Les problèmes de sélection de population à cause de sujets perdus de vue existent et sont certainement amplifiés lors d'études concernant des patients âgés et fragiles. Ils sont susceptibles de biaiser les analyses longitudinales, de déclin cognitif ou fonctionnel ou de survie par exemple. Une étude de patients déments pris en charge en clinique et suivis pour

une durée moyenne de 4 ans a montré que la raison de perte de vue de ces patients à la visite de suivi de 4 ans était dans 54.3 % des cas une entrée en institution et dans 37.1 % des cas un décès (Clark et coll. 1999). Par ailleurs, les patients déments non revus à la visite de suivi de 4 ans avaient des scores de MMSE plus bas lors de leur première visite et avaient des résultats aux échelles fonctionnelles moins bons que les patients non perdus de vue (Clark et coll. 1999). Ces données suggèrent que les sujets ayant des démences plus sévères ont plus de chance d'être perdus de vue que les autres, le plus souvent à cause d'une institutionnalisation ou d'un décès. Un biais lié aux perdus de vue ne peut par conséquent pas être exclu lors d'analyses de patients pris en charge en CMRR. Les nouvelles procédures de recherche des informations lorsque les patients sont perdus de vue du CMRR va cependant très probablement limiter ce biais à l'avenir (*cf.* 1<sup>ère</sup> partie, § 2.2.2). Des études ont montré qu'un des facteurs prédictifs d'institutionnalisation était le déclin fonctionnel (Bharucha et coll. 2004). Or ce déclin est plus important chez les sujets ayant une démence vasculaire que chez ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Graham et coll. 2004). Par exemple, dans l'étude sur la survie des patients ayant une démence vasculaire, mixte ou une maladie d'Alzheimer, si les sujets perdus de vue l'étaient à cause d'une institutionnalisation, la survie des patients ayant une démence vasculaire a pu être biaisée. Cependant, cette hypothèse ne semble pas se vérifier dans notre étude car le pourcentage de sujets perdus de vue était similaire pour les trois types de démence.

Ces problèmes de perdus de vue soulignent l'importance des études ancillaires, réalisées régulièrement au CMRR de Lille en vue de mettre à jour les informations sur les décès.

Cette question des perdus de vue se pose quel que soit le mode de recrutement des sujets. En effet, le cas de figure des patients perdus de vue car ils sont entrés en institution ou décédés se présentera à la fois dans les études en population générale et dans les études en structure de soins. Cependant, une des caractéristiques des patients pris en charge en structure de soins est que ces patients sont demandeurs de soins. Par conséquent, il est possible que les patients pris en charge en CMRR soient plus assidus aux visites de suivi qu'en population générale quand leur état cognitif s'est détérioré. Cette hypothèse est cependant à vérifier car le recrutement des cohortes de population générale fait appel à des sujets volontaires, donc a priori intéressés par un suivi.

#### **6.4. Illustration des phénomènes de sélection en CMRR de patients déments à partir des trois études présentées dans la thèse**

Les phénomènes de sélection des populations étudiées et le problème de la représentativité qui en découle se pose pour les trois études présentées dans la thèse. De manière générale, quand des phénomènes de sélection existent, ils doivent idéalement être identiques entre les différents groupes comparés afin de ne pas biaiser les résultats des analyses effectuées.

Pour l'étude sur le niveau d'éducation, nous savons que le niveau d'éducation est plus élevé au CMRR de Lille-Bailleul que dans les autres consultations mémoire de la région, cependant, le délai entre les premiers signes et la première visite au centre ne différait pas selon les trois niveaux d'éducation. Enfin, la proportion de sujets ayant moins de 8 ans d'étude dans notre population (76 %) ne différait pas de celle relevée lors du recensement de population de 1999 pour la région Nord – Pas-de-Calais (78 %, INSEE). De plus, l'hypothèse de la réserve cognitive a été démontrée à la fois dans des études cliniques et en population générale (Freels et coll. 2002; Stern et coll. 1999; Wilson et coll. 2004).

Pour l'étude du déclin cognitif et de la survie selon les différents types de démence, il faut que la sélection de population soit identique pour les patients ayant une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire et une 'MA avec MCV'. Le délai entre les premiers signes et la première visite au centre ne différait pas entre les patients ayant une démence vasculaire et ceux ayant une maladie d'Alzheimer et entre ceux ayant une démence vasculaire et ceux ayant une 'MA avec MCV'. Ce délai était cependant plus long pour les patients ayant une 'MA avec MCV' comparé aux patients ayant une maladie d'Alzheimer ( $4\pm 4$  ans vs.  $3\pm 2$  ans,  $p=0,009$ ). Cette différence pourrait être due aux difficultés diagnostiques des 'MA avec MCV'. Cette différence de délai peut ainsi être à l'origine d'un biais qui pourrait expliquer le résultat surprenant concernant la mortalité moins élevée chez les 'MA avec MCV' comparé aux MA. En effet, un biais de survie sélective a pu se produire, les patients les plus 'résistants' pouvant alors être plus représentés dans notre population de 'MA avec MCV'.

Dans l'étude sur l'association entre les hypersignaux sous corticaux et le déclin cognitif chez des patients MCI, la sélection devrait être identique entre les personnes ayant de nombreux hypersignaux repérés à l'IRM et ceux en ayant peu. Il est peu probable qu'une sélection se soit produite selon ce critère.

Au total, nous ne pouvons pas affirmer que la sélection au CMRR de Lille – Bailleul soit indépendante du type de démence ou du niveau d'éducation. Cependant, même si une sélection est inévitable dans une structure de soins, l'ensemble des patients s'adressant au CMRR de Lille – Bailleul ont bénéficié des mêmes procédures de prise en charge, quelle que soit la démence ou quel que soit le niveau d'éducation. Cela souligne l'importance de confirmer ces résultats dans différentes populations, avec des modes de recrutement différents, comme à partir d'échantillons tirés au sort dans la population générale.

### **6.5. Synthèse des phénomènes de sélection et impact sur la représentativité des bases cliniques**

L'ensemble des éléments présentés dans ce chapitre montre que les phénomènes de sélection existent de manière importante à partir d'étude de patients déments pris en charge en CMRR. Ces sélections, plus importantes en structure de soins qu'en population générale, montrent que les études réalisées à partir de population générale sont certainement plus représentatives de la population atteinte de démence que les études réalisées à partir de patients pris en charge en structure de soins.

Deux études comparant les caractéristiques de patients déments ont en effet mis en évidence que les caractéristiques sociodémographiques des patients issus de population générale différaient de celles de patients issus de bases de données médicales. En effet, les patients ayant une démence prise en charge en centre de soins avaient un plus haut niveau d'éducation que les patients de population générale (Barnhart et coll. 1997; Kokmen et coll. 1996). Dans l'étude de Kokmen et coll., le niveau d'éducation semblait de plus augmenter avec la distance parcourue pour se rendre à la structure de soins ; les patients pris en charge en structure de soins étaient moins souvent institutionnalisés, plus souvent mariés, et vivaient plus souvent avec leur époux(se) que ceux issus de population générale (Kokmen et coll. 1996). Cette même étude a par ailleurs retrouvé un âge de début de la maladie plus précoce chez ceux pris en charge en structure de soins. La difficulté de l'établissement de l'âge de début de la maladie, réalisé a posteriori dans cette étude, rend l'interprétation de ce dernier résultat délicat.

Ce problème de la représentativité se pose de manière plus aiguë encore dans certains essais thérapeutiques réalisés dans le domaine des démences. En effet, de nombreux protocoles thérapeutiques sont réalisés avec des patients sélectionnés en centre mémoire. Les patients entrant dans ces protocoles thérapeutiques sont ainsi encore plus sélectionnés que l'ensemble des patients du centre mémoire, puisque les essais thérapeutiques font appel à des

sujets volontaires et imposent des critères d'éligibilité précis (âge, niveau de déficit cognitif ou absence de comorbidité par exemple).

Pour autant, même si la question de la représentativité se pose, la réalisation d'études à partir de patients pris en charge en structure de soins peut présenter un intérêt pour les cliniciens. En effet, les cliniciens ont besoin d'avoir des données cliniques concernant les patients qu'ils prennent en charge, comme par exemple la connaissance de la durée de survie des patients qu'ils traitent. De plus, si un facteur est pronostique, il doit l'être quelle que soit la population dans laquelle il est étudié.

## **CONCLUSION**

Ce travail montre l'intérêt de l'utilisation à des fins de recherche clinique de données médicales concernant des patients déments pris en charge en structure de soins. Ainsi, malgré les problèmes de représentativité de la population malade discutés dans la thèse, les populations étudiées à partir de bases de données médicales représentent la population malade à laquelle s'intéresse le clinicien. Néanmoins, les résultats d'analyses obtenus à partir de ce type de population doivent dans tous les cas être confirmés dans d'autres populations, en particulier au sein de cohortes de patients issus de la population générale.

Malgré une utilisation très répandue des bases de données médicales existantes à des fins de recherche, d'amélioration de la prise en charge ou encore à des fins budgétaires (Ash & Bates 2005; Haux 2006; Sorensen et coll. 1996), il existe actuellement peu de recommandations concernant leur 'bonne' utilisation (Jansen et coll. 2005; Sawka et coll. 1995), et en particulier aucune concernant l'utilisation de ces bases dans le domaine de la recherche des facteurs pronostiques des démences. Selon ces auteurs, pour utiliser des données cliniques informatisées à des fins de recherche, afin d'optimiser la qualité des analyses réalisées, il est recommandé :

- d'avoir un large recrutement,
- d'avoir un dossier et un recueil standardisé et systématisé,
- d'avoir un suivi des patients régulier et standardisé,
- de réaliser ce recueil de façon prospective avec de nouveaux patients,
- de former régulièrement les personnes qui réaliseront le recueil de données,
- de réaliser des contrôles qualité des données informatisées avec un retour au dossier papier,
- d'utiliser des définitions claires et précises des variables recueillies et du diagnostic.

De plus, ces données requièrent d'être utilisées par des chercheurs qui connaissent la façon dont les variables ont été recueillies, codées et informatisées (Schneeweiss & Avorn 2005). Ce dernier problème n'est pas spécifique à l'utilisation de bases de données médicales. Cependant, il s'agit d'un point particulièrement sensible dans ce type d'analyse.

Ces constats ont amené plusieurs auteurs à proposer des guides d'aide à la réalisation d'analyse à partir de données non collectées à des fins de recherche (Jansen et coll. 2005; Wunsch et coll. 2005). Jansen et coll. ont ainsi étudié les flux d'information dans le processus de recueil des données médicales (Jansen et coll. 2005). De manière globale, deux flux

peuvent être distingués, celui existant du patient jusqu'à l'enregistrement dans le dossier médical et celui existant du dossier médical à la base de donnée. Pour vérifier la qualité des données recueillies lors du premier flux d'information, Jansen et coll. recommandent par exemple l'envoi d'un questionnaire médical à un échantillon aléatoire de patients déjà pris en charge. Dans le cas où les discordances entre les données du questionnaire et celles de la base de donnée sont trop importantes, l'envoi d'un questionnaire à l'ensemble des patients concernés par l'étude est recommandé. Afin d'assurer une bonne qualité du recueil d'information dans le deuxième flux, la standardisation est l'élément assurant une bonne validité et une bonne reproductibilité des données recueillies. Afin d'estimer la qualité des données recueillies lors de cette deuxième phase, ils recommandent par exemple de comparer, sur la base d'un échantillon aléatoire, les données enregistrées dans la base à celles notées dans les dossiers médicaux. L'analyse des erreurs constatées pourra ainsi permettre de proposer des améliorations dans le processus du recueil.

Il convient dans tous les cas de vérifier, préalablement à la réalisation d'une analyse visant à répondre à une question de recherche clinique, si la base de données que l'on souhaite exploiter à ces fins permettra de répondre à cette question. Plus précisément, l'analyse de tous les processus de sélection des patients et du recueil de l'information sont des éléments à étudier de manière approfondie.

## **REFERENCES**

Abramson, J. H. 1979, "Re: "definitions of epidemiology"", *Am J Epidemiol.*, vol. 109, no. 1, pp. 99-102.

Aearsson, O., Svanborg, A., & Skoog, I. 1998, "Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia", *Arch Neurol.*, vol. 55, no. 9, pp. 1226-1232.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. [http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_271874](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_271874) . 2000.

Aguero-Torres, H., Fratiglioni, L., & Winblad, B. 1998, "Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project", *Int.J Geriatr.Psychiatry*, vol. 13, no. 11, pp. 755-766.

Aguero-Torres, H., Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. 2002, "Dementing disorders in the elderly: evolution of disease severity over 7 years", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 16, no. 4, pp. 221-227.

Aichner, F., Wagner, M., Kremser, C., & Felber, S. 1996, "MR-imaging of non-Alzheimer's dementia", *J Neural Transm.Suppl.*, vol. 47:143-53., pp. 143-153.

American Psychiatric Association 1987, *Diagnostic and Statistical Mental Disorders, 3rd Ed (DSM-III-R)*, Washington, DC: American Psychiatric Association Press edn.

American Psychiatric Association 1994, *Diagnostic and Statistical Mental Disorders, 4th Ed (DSM-IV)*, Washington, DC: American Psychiatric Association Press edn.

American Psychiatric Association 2000, *Diagnostic and Statistical Mental Disorders, 4th Ed (DSM-IV-TR)*, Washington, DC: American Psychiatric Association Press edn.

Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., & Dartigues, J. F. 2005, "The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study", *Brain*, vol. 128, no. Pt 5, pp. 1093-1101.

Anderson, I. B., Sorensen, T. I., & Prener, A. 1991, "Increase in incidence of disease due to diagnostic drift: primary liver cancer in Denmark, 1943-85", *BMJ.*, vol. 302, no. 6774, pp. 437-440.

Arauz-Pacheco, C., Parrott, M. A., & Raskin, P. 2003, "Treatment of hypertension in adults with diabetes", *Diabetes Care.*, vol. 26 Suppl 1:S80-2., p. S80-S82.

Armitage, P. & Gehan, E. A. 1974, "Statistical methods for the identification and use of prognostic factors", *Int J Cancer.*, vol. 13, no. 1, pp. 16-36.

Arslanian-Engoren, C. 2005, "Black, Hispanic, and White women's knowledge of the symptoms of acute myocardial infarction", *J Obstet.Gynecol.Neonatal Nurs.*, vol. 34, no. 4, pp. 505-511.

Ash, J. S. & Bates, D. W. 2005, "Factors and forces affecting EHR system adoption: report of a 2004 ACMI discussion", *J Am Med Inform. Assoc.*, vol. 12, no. 1, pp. 8-12.

Attems, J., Quass, M., Jellinger, K. A., & Lintner, F. 2007, "Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by Alzheimer disease pathology", *J Neurol Sci.*, vol. 257, no. 1-2, pp. 49-55.

Banaszak-Holl, J., Fendrick, A. M., Foster, N. L., Herzog, A. R., Kabeto, M. U., Kent, D. M., Straus, W. L., & Langa, K. M. 2004, "Predicting nursing home admission: estimates from a 7-year follow-up of a nationally representative sample of older Americans", *Alzheimer Dis. Assoc Disord.*, vol. 18, no. 2, pp. 83-89.

Barnhart, R. L., van Belle, G., Edland, S. D., & Larson, E. 1997, "Referral bias in Alzheimer's disease", *J Clin. Epidemiol.*, vol. 50, no. 3, pp. 365-366.

Becker, M., Andel, R., Rohrer, L., & Banks, S. M. 2006, "The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia", *Alzheimer Dis. Assoc Disord.*, vol. 20, no. 3, pp. 147-152.

Behl, P., Lanctot, K. L., Streiner, D. L., Guimont, I., & Black, S. E. 2006, "Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: a 1-year observational study in the Sunnybrook dementia cohort", *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 3, no. 2, pp. 147-156.

Benson, T. 2002a, "Why general practitioners use computers and hospital doctors do not--Part 1: incentives", *BMJ.*, vol. 325, no. 7372, pp. 1086-1089.

Benson, T. 2002b, "Why general practitioners use computers and hospital doctors do not--Part 2: scalability", *BMJ.*, vol. 325, no. 7372, pp. 1090-1093.

Berr, C., Akbaraly, T. N., Nourashemi, F., & Andrieu, S. 2007, "[Epidemiology of dementia.]", *Presse Med.*, vol. 36, no. 10P2, pp. 1431-1441.

Bharucha, A. J., Pandav, R., Shen, C., Dodge, H. H., & Ganguli, M. 2004, "Predictors of nursing facility admission: a 12-year epidemiological study in the United States", *J Am Geriatr. Soc.*, vol. 52, no. 3, pp. 434-439.

Binder, L. I., Guillozet-Bongaarts, A. L., Garcia-Sierra, F., & Berry, R. W. 2005, "Tau, tangles, and Alzheimer's disease", *Biochim. Biophys. Acta.*, vol. 1739, no. 2-3, pp. 216-223.

Bland, J. M. & Altman, D. G. 1994, "Regression towards the mean", *BMJ.*, vol. 308, no. 6942, p. 1499.

Blennow, K. 2004, "CSF biomarkers for mild cognitive impairment", *J Intern. Med.*, vol. 256, no. 3, pp. 224-234.

Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. 2006, "Alzheimer's disease", *Lancet.*, vol. 368, no. 9533, pp. 387-403.

Boccia, S., La Torre, G., Persiani, R., D'Ugo, D., van Duijn, C. M., & Ricciardi, G. 2007, "A critical appraisal of epidemiological studies comes from basic knowledge: a reader's guide to assess potential for biases", *World J Emerg.Surg.*, vol. 2:7., p. 7.

Boinot, L., Gautreau, G., Defossez, G., Daban, A., Bourgeois, H., Migeot, V., & Ingrand, P. 2007, "[Hospital pathway of patients with breast cancer]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 55, no. 2, pp. 142-148.

Bongers, I. M., van der Meer, J. B., van den, B. J., & Mackenbach, J. P. 1997, "Socio-economic differences in general practitioner and outpatient specialist care in The Netherlands: a matter of health insurance?", *Soc Sci Med.*, vol. 44, no. 8, pp. 1161-1168.

Bosacki, C., Hausfater, P., Koenig, M., Serratrice, J., Piette, A. M., & Cathebras, P. 2005, "[Spontaneous hypothermia: a series of ten cases, place of Shaporo's syndrome]", *Rev Med Interne.*, vol. 26, no. 8, pp. 615-623.

Bowler, J. V., Eliasziw, M., Steenhuis, R., Munoz, D. G., Fry, R., Merskey, H., & Hachinski, V. C. 1997, "Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia", *Arch Neurol.*, vol. 54, no. 6, pp. 697-703.

Bowler, J. V., Munoz, D. G., Merskey, H., & Hachinski, V. 1998, "Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease", *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 65, no. 2, pp. 184-190.

Bowler, J. V., Steenhuis, R., & Hachinski, V. 1999, "Conceptual background to vascular cognitive impairment", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 13 Suppl 3:S30-7., p. S30-S37.

Brodaty, H., McGilchrist, C., Harris, L., & Peters, K. E. 1993, "Time until institutionalization and death in patients with dementia. Role of caregiver training and risk factors", *Arch Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 643-650.

Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. 1998, "Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset", *Am J Public Health.*, vol. 88, no. 9, pp. 1337-1342.

Brown, G. W. 1976, "Berkson fallacy revisited. Spurious conclusions from patient surveys", *Am J Dis.Child.*, vol. 130, no. 1, pp. 56-60.

Bruandet, A., Richard, F., Tzourio, C., Berr, C., Dartigues, J. F., Alperovitch, A., Amouyel, P., & Helbecque, N. 2008, "Haplotypes across ACE and the risk of Alzheimer's disease: the three-city study", *J Alzheimers.Dis.*, vol. 13, no. 3, pp. 333-339.

Cazalets, C., Cador, B., Mauduit, N., Decaux, O., Ramee, M. P., Le Pogamp, P., Laurent, M., Jégo, P., & Grosbois, B. 2003, "[Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999]", *Rev Med Interne.*, vol. 24, no. 7, pp. 424-430.

Chan, A. S., Choi, M. K., & Salmon, D. P. 2001, "The effects of age, education, and gender on the Mattis Dementia Rating Scale performance of elderly Chinese and American individuals", *J Gerontol.B Psychol.Sci Soc Sci.*, vol. 56, no. 6, pp. 356-363.

Chatfield, M. D., Brayne, C. E., & Matthews, F. E. 2005, "A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 58, no. 1, pp. 13-19.

Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Jr., & Roccella, E. J. 2003, "Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure", *Hypertension.*, vol. 42, no. 6, pp. 1206-1252.

Chong, M. S. & Sahadevan, S. 2005, "Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression", *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 9, pp. 576-579.

Chui, H. C., Victoroff, J. I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. 1992, "Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers", *Neurology.*, vol. 42, no. 3 Pt 1, pp. 473-480.

Chui, H. C., Zarow, C., Mack, W. J., Ellis, W. G., Zheng, L., Jagust, W. J., Mungas, D., Reed, B. R., Kramer, J. H., Decarli, C. C., Weiner, M. W., & Vinters, H. V. 2006, "Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology", *Ann Neurol.*, vol. 60, no. 6, pp. 677-687.

Circulaire DHOS/PMSI n° 2001-106. Circulaire DHOS/PMSI n° 2001-106 du 22 février 2001 relative au chaînage des séjours en établissements de santé dans le cadre du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). 2001.

Clark, C. M., Sheppard, L., Fillenbaum, G. G., Galasko, D., Morris, J. C., Koss, E., Mohs, R., & Heyman, A. 1999, "Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease", *Arch Neurol.*, vol. 56, no. 7, pp. 857-862.

CMRR et réseau des consultations mémoire Nord-Pas-de-Calais 2007, *synthèse et analyse; 10 premières années d'activité 1997-2006.*

Colin, C., Ecochard, R., Delahaye, F., Landrison, G., Messy, P., Morgon, E., & Matillon, Y. 1994, "Data quality in a DRG-based information system", *Int J Qual.Health Care.*, vol. 6, no. 3, pp. 275-280.

Cooper, G. S., Yuan, Z., Jethva, R. N., & Rimm, A. A. 2001, "Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data", *Cancer.*, vol. 92, no. 1, pp. 102-109.

Cordell, W. H., Keene, K. K., Giles, B. K., Jones, J. B., Jones, J. H., & Brizendine, E. J. 2002, "The high prevalence of pain in emergency medical care", *Am J Emerg.Med.*, vol. 20, no. 3, pp. 165-169.

Couffinhal, A., Dourgnon, P., Geoffard, P. Y., Grignon, M., usot, F., Lavis, J., audin, F., & olton, D. 2005, "Politiques de réduction des inégalités de santé, quelle place pour le système de santé? Un éclairage européen", *Questions d'économie de la santé*, vol. 92, pp. 1-6.

Couris, C. M., Foret-Dodelin, C., Rabilloud, M., Colin, C., Bobin, J. Y., Dargent, D., Raudrant, D., & Schott, A. M. 2004, "[Sensitivity and specificity of two methods used to identify incident breast cancer in specialized units using claims databases]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 52, no. 2, pp. 151-160.

Crow, R. S., Hannan, P. J., Jacobs, D. R., Jr., Lee, S. M., Blackburn, H., & Luepker, R. V. 2005, "Eliminating diagnostic drift in the validation of acute in-hospital myocardial infarction--implication for documenting trends across 25 years: the Minnesota Heart Survey", *Am J Epidemiol.*, vol. 161, no. 4, pp. 377-388.

Cunradi, C. B., Moore, R., Killoran, M., & Ames, G. 2005, "Survey nonresponse bias among young adults: the role of alcohol, tobacco, and drugs", *Subst.Use.Misuse.*, vol. 40, no. 2, pp. 171-185.

Dartigues, J. F. 2005, "[Methodological problems in clinical and epidemiological research on ageing]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 53, no. 3, pp. 243-249.

Dartigues, J. F., Commenges, D., Letenneur, D., Barberger-Gateau, P., Gilleron, V., Fabrigoule, C., Mazaux, J. M., Orgogozo, J. M., & Salamon, R. 1997, "Cognitive predictors of dementia in elderly community residents", *Neuroepidemiology.*, vol. 16, no. 1, pp. 29-39.

Davis, D. G., Schmitt, F. A., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. 1999, "Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects", *J Neuropathol.Exp.Neurol.*, vol. 58, no. 4, pp. 376-388.

de Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. M. 2002, "Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline", *Ann Neurol.*, vol. 52, no. 3, pp. 335-341.

de Leeuw, F. E., Barkhof, F., & Scheltens, P. 2005, "Progression of cerebral white matter lesions in Alzheimer's disease: a new window for therapy?", *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 76, no. 9, pp. 1286-1288.

de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., Hofman, A., Jolles, J., van Gijn, J., & Breteler, M. M. 2001, "Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study", *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 70, no. 1, pp. 9-14.

de Lusignan, S. & van Weel, C. 2006, "The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges", *Fam.Pract.*, vol. 23, no. 2, pp. 253-263.

Debette, S., Bombois, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Lepoittevin, S., Delmaire, C., Leys, D., & Pasquier, F. 2007, "Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment", *Stroke.*, vol. 38, no. 11, pp. 2924-2930.

DeCarli, C., Mungas, D., Harvey, D., Reed, B., Weiner, M., Chui, H., & Jagust, W. 2004, "Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia", *Neurology.*, vol. 63, no. 2, pp. 220-227.

Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H., & Munoz, D. G. 1999, "An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia", *Brain.*, vol. 122, no. Pt 12, pp. 2309-2319.

Delay, J. & Brion S. 1962, *Les démences tardives*, Masson, France edn.

Delgado-Rodriguez, M. & Llorca, J. 2004, "Bias", *J Epidemiol Community Health.*, vol. 58, no. 8, pp. 635-641.

Derouesne, C. & Lacomblez, L. 2000, "[Memory complaints: epidemiology and diagnostic approach]", *Presse Med.*, vol. 29, no. 15, pp. 858-862.

Devanand, D. P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller, J. R., & Stern, Y. 1997, "Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome", *J Am Geriatr.Soc.*, vol. 45, no. 3, pp. 321-328.

Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G. H., Honig, L. S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M. H., & de Leon, M. J. 2007, "Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease", *Neurology.*, vol. 68, no. 11, pp. 828-836.

Doraiswamy, P. M., Steffens, D. C., Pitchumoni, S., & Tabrizi, S. 1998, "Early recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? What is controversial? What is practical?", *J Clin.Psychiatry.*, vol. 59 Suppl 13:6-18., pp. 6-18.

Du, X., Freeman, J. L., & Goodwin, J. S. 1999, "Information on radiation treatment in patients with breast cancer: the advantages of the linked medicare and SEER data. Surveillance, Epidemiology and End Results", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 52, no. 5, pp. 463-470.

Du, X., Freeman, J. L., Warren, J. L., Nattinger, A. B., Zhang, D., & Goodwin, J. S. 2000, "Accuracy and completeness of Medicare claims data for surgical treatment of breast cancer", *Med Care.*, vol. 38, no. 7, pp. 719-727.

Duara, R., Lopez-Alberola, R. F., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., Zatinsky, M., Eisdorfer, C. E., & Weinberg, G. B. 1993, "A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease", *Neurology.*, vol. 43, no. 7, pp. 1377-1384.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. 2007, "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria", *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 8, pp. 734-746.

Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P. J., Vellas, B., & Michel, B. 2002, "[The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]", *Presse Med.*, vol. 31, no. 36, pp. 1696-1699.

Duyckaerts, C. & Dickson, D. 2003, "Neuropathology of Alzheimer's disease. In : Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders," ISN Neuropath Press, Basel, pp. 47-65.

Duyckaerts, C., Hauw, J. J., Piette, F., Rainsard, C., Poulain, V., Berthaux, P., & Escourolle, R. 1985, "Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length", *Acta Neuropathol.*, vol. 66, no. 1, pp. 72-74.

Erkinjuntti, T., Roman, G., & Gauthier, S. 2004, "Treatment of vascular dementia--evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors", *J Neurol Sci.*, vol. 226, no. 1-2, pp. 63-66.

Esiri, M. M., Nagy, Z., Smith, M. Z., Barnetson, L., & Smith, A. D. 1999, "Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease", *Lancet.*, vol. 354, no. 9182, pp. 919-920.

Expertise collective INSERM 2008, *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*, INSERM edn.

Farrer, L. A., Cupples, L. A., van Duijn, C. M., Connor-Lacke, L., Kiely, D. K., & Growdon, J. H. 1995, "Rate of progression of Alzheimer's disease is associated with genetic risk", *Arch Neurol.*, vol. 52, no. 9, pp. 918-923.

Feinstein, A. R. 1968, "Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness", *Ann Intern.Med.*, vol. 69, no. 4, pp. 807-820.

Fernandez, d. I. H. & Leon, D. A. 1996, "Self-perceived health status and inequalities in use of health services in Spain", *Int J Epidemiol.*, vol. 25, no. 3, pp. 593-603.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., & Sczufca, M. 2005, "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study", *Lancet.*, vol. 366, no. 9503, pp. 2112-2117.

Fiske, A., Gatz, M., Aadnøy, B., & Pedersen, N. L. 2005, "Assessing age of dementia onset: validity of informant reports", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 19, no. 3, pp. 128-134.

Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Kawas, C. H., & Jagust, W. 2005, "Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia", *J Neurol Sci.*, vol. 229-230:43-9., pp. 43-49.

Fleisher, A. S., Sowell, B. B., Taylor, C., Gamst, A. C., Petersen, R. C., & Thal, L. J. 2007, "Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment", *Neurology.*, vol. 68, no. 19, pp. 1588-1595.

Fletcher, R. H. & Fletcher, S. W. 1996, *clinical epidemiology: the essential*, Lippincott, Williams & Wilkins edn.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. 1975, "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician", *J Psychiatr.Res*, vol. 12, no. 3, pp. 189-198.

Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Soininen, H., & Hofman, A. 2000, "Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group", *Neurology*, vol. 54, no. 11 Suppl 5, p. S10-S15.

Freels, S., Nyenhuis, D. L., & Gorelick, P. B. 2002, "Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia", *Neurology*, vol. 59, no. 8, pp. 1146-1153.

Freeman, A. J., Dore, G. J., Law, M. G., Thorpe, M., Von Overbeck, J., Lloyd, A. R., Marinos, G., & Kaldor, J. M. 2001, "Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection", *Hepatology*, vol. 34, no. 4 Pt 1, pp. 809-816.

Freeman, J. L., Zhang, D., Freeman, D. H., & Goodwin, J. S. 2000, "An approach to identifying incident breast cancer cases using Medicare claims data", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 53, no. 6, pp. 605-614.

Frisoni, G. B., Galluzzi, S., Pantoni, L., & Filippi, M. 2007, "The effect of white matter lesions on cognition in the elderly--small but detectable", *Nat.Clin.Pract.Neurol.*, vol. 3, no. 11, pp. 620-627.

Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., Lerner, A. J., Chen, C. H., Petot, G. J., Debanne, S. M., Soas, A., & Friedland, R. P. 2001, "Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry", *Am J Alzheimers.Dis.Other Demen.*, vol. 16, no. 6, pp. 369-376.

Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., & Ogrocki, P. K. 2002, "Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia", *Int.Psychogeriatr.*, vol. 14, no. 4, pp. 347-363.

Fu, B., Tom, B. D., Delahooke, T., Alexander, G. J., & Bird, S. M. 2007, "Event-biased referral can distort estimation of hepatitis C virus progression rate to cirrhosis, and of prognostic influences", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 60, no. 11, pp. 1140-1148.

Gades, N. M., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Lieber, M. M., Roberts, R. O., Girman, C. J., & Jacobsen, S. J. 2006, "Dropout in a longitudinal, cohort study of urologic disease in community men", *BMC Med Res Methodol.*, vol. 6:58., p. 58.

Galasko B, Bennett D, & Sano M 1997, "An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease.", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 11, no. 2, p. S33-S39.

Galasko, D., Hansen, L. A., Katzman, R., Wiederholt, W., Masliah, E., Terry, R., Hill, L. R., Lessin, P., & Thal, L. J. 1994, "Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias", *Arch Neurol.*, vol. 51, no. 9, pp. 888-895.

Ganry, O., Taleb, A., Peng, J., Raverdy, N., & Dubreuil, A. 2003, "Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data", *Eur J Cancer Prev.*, vol. 12, no. 4, pp. 295-299.

Garmon Bibb, S. C. 2007, "Issues associated with secondary analysis of population health data", *Appl.Nurs.Res.*, vol. 20, no. 2, pp. 94-99.

Gatz; M., Reynolds. C.A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J.A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N.L. 2006 "Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease ", *Arch Gen Psychiatry.* Vol. 63, n°2, pp.68-74.

Geerlings, M. I., Deeg, D. J., Schmand, B., Lindeboom, J., & Jonker, C. 1997, "Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study", *Neurology*, vol. 49, no. 3, pp. 798-802.

Giannakopoulos, P., Hof, P. R., Mottier, S., Michel, J. P., & Bouras, C. 1994, "Neuropathological changes in the cerebral cortex of 1258 cases from a geriatric hospital: retrospective clinicopathological evaluation of a 10-year autopsy population", *Acta Neuropathol.(Berl.)*, vol. 87, no. 5, pp. 456-468.

Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., & . 1991, "Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease", *Nature.*, vol. 349, no. 6311, pp. 704-706.

Gold, G., Bouras, C., Canuto, A., Bergallo, M. F., Herrmann, F. R., Hof, P. R., Mayor, P. A., Michel, J. P., & Giannakopoulos, P. 2002, "Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia", *Am J Psychiatry.*, vol. 159, no. 1, pp. 82-87.

Gold, G., Giannakopoulos, P., Montes-Paixao, J. C., Herrmann, F. R., Mulligan, R., Michel, J. P., & Bouras, C. 1997, "Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia", *Neurology.*, vol. 49, no. 3, pp. 690-694.

Goldacre, M. J., Duncan, M., Griffith, M., & Rothwell, P. M. 2008, "Mortality Rates for Stroke in England From 1979 to 2004. Trends, Diagnostic Precision, and Artifacts", *Stroke.*, vol. ...

Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J., Appel, L. J., Brass, L. M., Bushnell, C. D., Culebras, A., Degraha, T. J., Gorelick, P. B., Guyton, J. R., Hart, R. G., Howard, G., Kelly-Hayes, M., Nixon, J. V., & Sacco, R. L. 2006, "Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline", *Stroke.*, vol. 37, no. 6, pp. 1583-1633.

Graham, N. L., Emery, T., & Hodges, J. R. 2004, "Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia", *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 75, no. 1, pp. 61-71.

Greenberg, S. M. 1998, "Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment", *Neurology.*, vol. 51, no. 3, pp. 690-694.

Greenberg, S. M., Gurol, M. E., Rosand, J., & Smith, E. E. 2004, "Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment", *Stroke.*, vol. 35, no. 11 Suppl 1, pp. 2616-2619.

Grignon, M. & Perronin, M. 2003, "Impact de la couverture maladie universelle complémentaire sur la consommation des soins", *Questions d'économie de la santé*, vol. 74, pp. 1-6.

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. 1988, "Screening for dementia by memory testing", *Neurology.*, vol. 38, no. 6, pp. 900-903.

Haas, J. S., Phillips, K. A., Sonneborn, D., McCulloch, C. E., Baker, L. C., Kaplan, C. P., Perez-Stable, E. J., & Liang, S. Y. 2004, "Variation in access to health care for different racial/ethnic groups by the racial/ethnic composition of an individual's county of residence", *Med Care.*, vol. 42, no. 7, pp. 707-714.

Hachinski, V. C. & Bowler, J. V. 1993, "Vascular dementia", *Neurology.*, vol. 43, no. 10, pp. 2159-2160.

Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. 1974, "Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly", *Lancet.*, vol. 2, no. 7874, pp. 207-210.

Hall, K. S., Gao, S., Unverzagt, F. W., & Hendrie, H. C. 2000, "Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans", *Neurology*, vol. 54, no. 1, pp. 95-99.

Hardy, J. A. & Higgins, G. A. 1992, "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis", *Science.*, vol. 256, no. 5054, pp. 184-185.

Hauw, J. J., Verny, M., Delaere, P., Cervera, P., He, Y., & Duyckaerts, C. 1990, "Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging", *Neurosci.Lett.*, vol. 119, no. 2, pp. 182-186.

Haux, R. 2006, "Health information systems - past, present, future", *Int J Med Inform.*, vol. 75, no. 3-4, pp. 268-281.

Hebert, S. 2003, *Analyse structurale et fonctionnelle de la préséniline-I humaine : implications dans la maladie d'Alzheimer.*

Helmer, C., Joly, P., Letenneur, L., Commenges, D., & Dartigues, J. F. 2001, "Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort", *Am J Epidemiol.*, vol. 154, no. 7, pp. 642-648.

Helmer, C., Pasquier, F., & Dartigues, J. F. 2006, "[Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]", *Med.Sci (Paris).*, vol. 22, no. 3, pp. 288-296.

Helmes, E., Merskey, H., Fox, H., Bowler, J. V., & Hachinski, V. C. 2002, "Profiles of cognitive decline in Alzheimer disease", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 16, no. 2, pp. 123-127.

Hemingway, H. 2006, "Prognosis research: why is Dr. Lydgate still waiting?", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 59, no. 12, pp. 1229-1238.

Hentschel, F., Kreis, M., Damian, M., Krumm, B., & Frolich, L. 2005, "The clinical utility of structural neuroimaging with MRI for diagnosis and differential diagnosis of dementia: a memory clinic study", *Int J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 20, no. 7, pp. 645-650.

Herengt, G., Toussaint, E., Musse, J. P., & Kohler, F. 2002, "Patient's permanent identification and PMSI chaining system. Complementary or competing methods?", *Stud.Health Technol.Inform.*, vol. 90:305-9., pp. 305-309.

Hermanek, P. 1999, "Prognostic factor research in oncology", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 52, no. 4, pp. 371-374.

Heyman, A., Peterson, B., Fillenbaum, G., & Pieper, C. 1997, "Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XVII", *Neurology.*, vol. 48, no. 5, pp. 1304-1309.

Hof, P. R., Glannakopoulos, P., & Bouras, C. 1996, "The neuropathological changes associated with normal brain aging", *Histol.Histopathol.*, vol. 11, no. 4, pp. 1075-1088.

Hogan, D. B., Bailey, P., Carswell, A., Clarke, B., Cohen, C., Forbes, D., Man-Son-Hing, M., Lanctôt, K., Morgan, D., & Thorpe, L. 2007, "Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia", *Alzheimer's and Dementia*, vol. 3, no. 4, pp. 355-384.

Holstein, J., Taright, N., Lepage, E., Razafimamonjy, J., Duboc, D., Feldman, L., Hittinger, L., Lavergne, T., & Chatellier, G. 2002, "[Quality of medical database to valorize the DRG model by ISA cost indicators]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 50, no. 6, pp. 593-603.

Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. 1982, "A new clinical scale for the staging of dementia", *Br.J Psychiatry.*, vol. 140:566-72., pp. 566-572.

Humphries, K. H., Rankin, J. M., Carere, R. G., Buller, C. E., Kiely, F. M., & Spinelli, J. J. 2000, "Comorbidity data in outcomes research: are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review?", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 53, no. 4, pp. 343-349.

Ince, P., Irving, D., MacArthur, F., & Perry, R. H. 1991, "Quantitative neuropathological study of Alzheimer-type pathology in the hippocampus: comparison of senile dementia of Alzheimer type, senile dementia of Lewy body type, Parkinson's disease and non-demented elderly control patients", *J Neurol Sci.*, vol. 106, no. 2, pp. 142-152.

Ingelsson, E., Sullivan, L. M., Murabito, J. M., Fox, C. S., Benjamin, E. J., Polak, J. F., Meigs, J. B., Keyes, M. J., O'Donnell, C. J., Wang, T. J., D'Agostino, R. B., Sr., Wolf, P. A., & Vasan, R. S. 2007, "Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes", *Diabetes.*, vol. 56, no. 6, pp. 1718-1726.

Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D., & Dartigues, J. F. 1997a, "[Longitudinal study of cognitive aging in non-demented elderly subjects]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 45, no. 5, pp. 363-372.

Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D., & Dartigues, J. F. 1997b, "A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging", *Am J Epidemiol.*, vol. 145, no. 6, pp. 498-506.

Jagger, C., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Helmer, C., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Soininen, H., Hofman, A., & Launer, L. J. 2000, "Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group", *Neurology.*, vol. 54, no. 11 Suppl 5, p. S16-S20.

Jansen, A. C., Aalst-Cohen, E. S., Hutten, B. A., Buller, H. R., Kastelein, J. J., & Prins, M. H. 2005, "Guidelines were developed for data collection from medical records for use in retrospective analyses", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 58, no. 3, pp. 269-274.

Jellinger, K. A. 2007, "The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia", *Acta Neuropathol.(Berl.)*, vol. 113, no. 4, pp. 349-388.

Jellinger, K. A. & Attems, J. 2003, "Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study", *Acta Neuropathol.(Berl.)*, vol. 105, no. 1, pp. 14-17.

Jellinger, K. A. & Attems, J. 2005, "Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease", *J Neurol Sci.*, vol. 229-230:37-41. Epub;2004 Dec 22., pp. 37-41.

Jellinger, K. A. & Attems, J. 2007, "Neuropathological evaluation of mixed dementia", *J Neurol Sci.*, vol. 257, no. 1-2, pp. 80-87.

Jenicek, M. & Cleroux, R. 1987, *Epidémiologie; principes, techniques et applications*, Maloine, Paris edn.

Jockel, K. H. & Stang, A. 1999, "Perspectives of clinical epidemiology in Germany", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 52, no. 4, pp. 375-378.

Jolley, D., Benbow, S. M., & Grizzell, M. 2006, "Memory clinics", *Postgrad.Med J.*, vol. 82, no. 965, pp. 199-206.

Jordan, K., Porcheret, M., & Croft, P. 2004, "Quality of morbidity coding in general practice computerized medical records: a systematic review", *Fam.Pract.*, vol. 21, no. 4, pp. 396-412.

Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., Multhaup, G., Beyreuther, K., & Muller-Hill, B. 1987, "The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor", *Nature.*, vol. 325, no. 6106, pp. 733-736.

Katzman, R., Hill, L. R., Yu, E. S., Wang, Z. Y., Booth, A., Salmon, D. P., Liu, W. T., Qu, G. Y., & Zhang, M. 1994, "The malignancy of dementia. Predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China", *Arch Neurol.*, vol. 51, no. 12, pp. 1220-1225.

Kavirajan, H. & Schneider, L. S. 2007, "Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials", *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 9, pp. 782-792.

Kerrouche, N., Herholz, K., Mielke, R., Holthoff, V., & Baron, J. C. 2006, "18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis", *J Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, no. 9, pp. 1213-1221.

Kim, W. & Hecht, M. H. 2006, "Generic hydrophobic residues are sufficient to promote aggregation of the Alzheimer's A $\beta$ 42 peptide", *Proc.Natl.Acad.Sci U.S.A.*, vol. 103, no. 43, pp. 15824-15829.

Knopman, D. S. 1998, "The initial recognition and diagnosis of dementia", *Am J Med.*, vol. 104, no. 4A, pp. 2S-12S.

Knopman, D. S., Rocca, W. A., Cha, R. H., Edland, S. D., & Kokmen, E. 2003, "Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota", *Arch Neurol.*, vol. 60, no. 1, pp. 85-90.

Knottnerus, J. A. 1999, "Role of the electronic patient record in the development of general practice in The Netherlands", *Methods Inf.Med.*, vol. 38, no. 4-5, pp. 350-354.

Kokmen, E., Ozsarfati, Y., Beard, C. M., O'Brien, P. C., & Rocca, W. A. 1996, "Impact of referral bias on clinical and epidemiological studies of Alzheimer's disease", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 49, no. 1, pp. 79-83.

Koss, E., Peterson, B., & Fillenbaum, G. G. 1999, "Determinants of attrition in a natural history study of Alzheimer disease", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 13, no. 4, pp. 209-215.

Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Salazar, J. C., Mendiondo, M. S., & Markesbery, W. R. 2006, "Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia", *Neurology.*, vol. 66, no. 6, pp. 828-832.

Kuller, L. H. 1995, "The use of existing databases in morbidity and mortality studies", *Am J Public Health.*, vol. 85, no. 9, pp. 1198-1200.

Kuller, L. H., Lopez, O. L., Newman, A., Beauchamp, N. J., Burke, G., Dulberg, C., Fitzpatrick, A., Fried, L., & Haan, M. N. 2003, "Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study", *Neuroepidemiology.*, vol. 22, no. 1, pp. 13-22.

Lambert, J. C. & Amouyel, P. 2007, "Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances", *Psychoneuroendocrinology.*, vol. 32 Suppl 1:S62-70. Epub;2007 Jul 30., p. S62-S70.

Lanctot, K. L., Herrmann, N., Yau, K. K., Khan, L. R., Liu, B. A., LouLou, M. M., & Einarson, T. R. 2003, "Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis", *CMAJ.*, vol. 169, no. 6, pp. 557-564.

Landi, F., Gambassi, G., Lapane, K. L., Sgadari, A., Mor, V., & Bernabei, R. 1999, "Impact of the type and severity of dementia on hospitalization and survival of the elderly. The SAGE Study Group", *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, vol. 10, no. 2, pp. 121-129.

Landi, F., Onder, G., Cesari, M., Barillaro, C., Lattanzio, F., Carbonin, P. U., & Bernabei, R. 2004, "Comorbidity and social factors predicted hospitalization in frail elderly patients", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 57, no. 8, pp. 832-836.

Lanoy, E., Mary-Krause, M., Tattevin, P., Dray-Spira, R., Duvivier, C., Fischer, P., Obadia, Y., Lert, F., & Costagliola, D. 2006, "Predictors identified for losses to follow-up among HIV-seropositive patients", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 59, no. 8, pp. 829-835.

Laplanche, A., Com-Noug e, C., & Flamant, R. 1987, *M ethodes statistiques appliqu es   la recherche clinique*, M decines-Sciences Flammarion, Paris edn.

Larson, E. B., Shadlen, M. F., Wang, L., McCormick, W. C., Bowen, J. D., Teri, L., & Kukull, W. A. 2004, "Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease", *Ann Intern.Med.*, vol. 140, no. 7, pp. 501-509.

Launoy, G., Le, C., X, Gignoux, M., Pottier, D., & Dugleux, G. 1992, "Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer", *J Epidemiol Community Health.*, vol. 46, no. 4, pp. 365-367.

Lawton, M. P. & Brody, E. M. 1969, "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living", *Gerontologist.*, vol. 9, no. 3, pp. 179-186.

Le Rhun, E., Richard, F., & Pasquier, F. 2005, "Natural history of primary progressive aphasia", *Neurology.*, vol. 65, no. 6, pp. 887-891.

Le, B., I & Dubois, B. 2007, "[Frontotemporal dementia.]", *Presse Med.*, vol. 36, no. 10P2, pp. 1477-1484.

Lebert, F., Pasquier, F., & Petit, H. 1993, "Consultation multidisciplinaire de la m moire: pour mieux r pondre   la "plainte mn sique"", *Revue de G riatrie*, vol. 18, pp. 537-542.

Lebert, F., Pasquier, F., Souliez, L., & Petit, H. 1998, "Frontotemporal behavioral scale", *Alzheimer Dis.Assoc Disord.*, vol. 12, no. 4, pp. 335-339.

Lechowski, L., De Stampa, M., Tortrat, D., Teillet, L., Benoit, M., Robert, P. H., & Vellas, B. 2005, "Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort", *J Nutr Health Aging.*, vol. 9, no. 2, pp. 100-104.

Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. 1999, "Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project", *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, vol. 66, no. 2, pp. 177-183.

Leys, D. & Bombois, S. 2005, "White matter hyperintensities: a target for the prevention of cognitive decline?", *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 76, no. 9, pp. 1185-1186.

Leys, D., Henon, H., Mackowiak-Cordoliani, M. A., & Pasquier, F. 2005, "Poststroke dementia 179", *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 11, pp. 752-759.

Liem, M. K., van der, G. J., Haan, J., van den, B. R., Ferrari, M. D., Knaap, Y. M., Breuning, M. H., van Buchem, M. A., Middelkoop, H. A., & Lesnik Oberstein, S. A. 2007, "Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL", *Stroke.*, vol. 38, no. 3, pp. 923-928.

Lilienfeld, A. M. 1984, "Epidemiology and health policy: some historical highlights", *Public Health Rep.*, vol. 99, no. 3, pp. 237-241.

Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Jagger, C., Martinez-Lage, J., Soininen, H., & Hofman, A. 2000, "Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group", *Neurology.*, vol. 54, no. 11 Suppl 5, p. S4-S9.

Loi n° 2007-1786 du 19 décembre. JORF n°0296 du 21 décembre 2007 page 20603 texte n° 1 ; 2007.

Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Journal Officiel de la République française . 2004. 2-1-2008.

Loi n°99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle. Journal Officiel de la République française . 28-7-1999. 2-8-2008.

Loi no 91-748. JORF n°179 du 2 août 1991 page 10255; LOI no 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière (1). 1991.

Looi, J. C. & Sachdev, P. S. 1999, "Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests", *Neurology.*, vol. 53, no. 4, pp. 670-678.

Lucas-Gabrielli, V., Nabet, N., & Tonnelier, F. 2001, "Les soins de proximité: une exception française?", *Questions d'économie de la santé.*, vol. 39, pp. 1-4.

Luce, A., McKeith, I., Swann, A., Daniel, S., & O'Brien, J. 2001, "How do memory clinics compare with traditional old age psychiatry services?", *Int J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 16, no. 9, pp. 837-845.

Mamelle, N. & Maria, B. 2004, "[Ten years prenatal health surveillance by obstetrics professionals in the Audipog network system]", *Gynecol.Obstet.Fertil.*, vol. 32 Spec No 1:1-3., pp. 1-3.

Martins, C. A., Oulhaj, A., de Jager, C. A., & Williams, J. H. 2005, "APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model", *Neurology.*, vol. 65, no. 12, pp. 1888-1893.

Mattis, S. 1988, *Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient.*

McDowell, I., Kristjansson, B., Hill, G. B., & Hebert, R. 1997, "Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 50, no. 4, pp. 377-383.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C. G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L. A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R. N., Kaufer, D., Kenny, R. A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V. M., Lees, A., Litvan, I., Lodos, E., Lopez, O. L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J. A., Mukaetova-Ladinska, E. B., Pasquier, F., Perry, R. H., Schulz, J. B., Trojanowski, J. Q., & Yamada, M. 2005, "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium", *Neurology.*, vol. 65, no. 12, pp. 1863-1872.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. 1984, "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*, vol. 34, no. 7, pp. 939-944.

Meyniel, C. & Damier, P. 2007, "[Lewy body dementia and Parkinson disease dementia.]", *Presse Med.*, vol. 36, no. 10P2, pp. 1485-1490.

Ministère de l'emploi et de la solidarité. circulaire N°DHOS/O2/DGS/SD5D/DGAS/SD2C/DSS/1A/2002/222 du 16 avril 2002 relative à la mise en oeuvre du programme d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/alzheimer/historique/circ222.pdf> . 2002.

Molsa, P. K., Marttila, R. J., & Rinne, U. K. 1995, "Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia", *Acta Neurol.Scand.*, vol. 91, no. 3, pp. 159-164.

Moroney, J. T., Bagiella, E., Desmond, D. W., Hachinski, V. C., Molsa, P. K., Gustafson, L., Brun, A., Fischer, P., Erkinjuntti, T., Rosen, W., Paik, M. C., & Tatemichi, T. K. 1997, "Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias", *Neurology.*, vol. 49, no. 4, pp. 1096-1105.

Morris, J. C. 1999, "Is Alzheimer's disease inevitable with age?: Lessons from clinicopathologic studies of healthy aging and very mild Alzheimer's disease", *J Clin. Invest.*, vol. 104, no. 9, pp. 1171-1173.

Morris, J. C. 2005, "Dementia update 2005", *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 19, no. 2, pp. 100-117.

Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. 2001, "Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease", *Arch Neurol.*, vol. 58, no. 3, pp. 397-405.

Morris, M. C., Evans, D. A., Hebert, L. E., & Bienias, J. L. 1999, "Methodological issues in the study of cognitive decline", *Am J Epidemiol.*, vol. 149, no. 9, pp. 789-793.

Mortimer, J. A., Ebbitt, B., Jun, S. P., & Finch, M. D. 1992, "Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease", *Neurology*, vol. 42, no. 9, pp. 1689-1696.

Moser, D. K., Dracup, K., & Doering, L. V. 2000, "Factors differentiating dropouts from completers in a longitudinal, multicenter clinical trial", *Nurs. Res.*, vol. 49, no. 2, pp. 109-116.

Mulherin, S. A. & Miller, W. C. 2002, "Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation", *Ann Intern. Med.*, vol. 137, no. 7, pp. 598-602.

Nagata, K., Saito, H., Ueno, T., Sato, M., Nakase, T., Maeda, T., Satoh, Y., Komatsu, H., Suzuki, M., & Kondoh, Y. 2007, "Clinical diagnosis of vascular dementia", *J Neurol Sci.*, vol. 257, no. 1-2, pp. 44-48.

Naslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K. L., Davies, P., Greengard, P., & Buxbaum, J. D. 2000, "Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline", *JAMA.*, vol. 283, no. 12, pp. 1571-1577.

Natarajan, S. & Nietert, P. J. 2004, "Hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and their combinations increased health care utilization and decreased health status", *J Clin. Epidemiol.*, vol. 57, no. 9, pp. 954-961.

Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) 2001, "Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales.", *Lancet.*, vol. 357, no. 9251, pp. 169-175.

Nielsen, H., Lolk, A., Pedersen, I., Autzen, M., Sennelag, C., & Kragh-Sorensen, P. 1991, "The accuracy of early diagnosis and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia--a follow-up study 121", *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 84, no. 3, pp. 277-282.

O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. 2003, "Vascular cognitive impairment", *Lancet Neurol.*, vol. 2, no. 2, pp. 89-98.

Ohno-Machado, L. 2001, "Modeling medical prognosis: survival analysis techniques", *J Biomed. Inform.*, vol. 34, no. 6, pp. 428-439.

Ott, A., Slooter, A. J., Hofman, A., van Harskamp, F., Witteman, J. C., Van Broeckhoven, C., van Duijn, C. M., & Breteler, M. M. 1998, "Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study", *Lancet.*, vol. 351, no. 9119, pp. 1840-1843.

Pan, L., Fergusson, D., Schweitzer, I., & Hebert, P. C. 2005, "Ensuring high accuracy of data abstracted from patient charts: the use of a standardized medical record as a training tool", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 58, no. 9, pp. 918-923.

Pantoni, L. & Garcia, J. H. 1995, "The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review", *Stroke.*, vol. 26, no. 7, pp. 1293-1301.

Pantoni, L., Palumbo, V., & Sarti, C. 2002, "Pathological lesions in vascular dementia", *Ann N.Y.Acad.Sci.*, vol. 977:279-91., pp. 279-291.

Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R. J., Pilotto, A., Argentieri, G., Scapicchio, P. L., Scafato, E., Capurso, A., & Solfrizzi, V. 2005, "Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes", *Am J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 13, no. 8, pp. 633-644.

Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Pichichero, G., Capurso, S. A., Capurso, A., & Solfrizzi, V. 2006, "Lipid metabolism in cognitive decline and dementia", *Brain Res Rev.*, vol. 51, no. 2, pp. 275-292.

Paquette, I. & Finlayson, S. R. 2007, "Rural versus urban colorectal and lung cancer patients: differences in stage at presentation", *J Am Coll.Surg.*, vol. 205, no. 5, pp. 636-641.

Pasquier, F., Lebert, F., & Petit, H. 1994, "[Specialized consultation of memory disorders or multidisciplinary consultation?]", *Presse Med.*, vol. 23, no. 10, p. 494.

Pasquier, F., Lebert, F., & Petit, H. 1996, "[Memory consultation without medical prescription]", *Presse Med.*, vol. 25, no. 22, p. 1040.

Pasquier, F., Lebert, F., & Petit, H. 1997, *Consultations et centres de la mémoire*, Solal edn.

Pasquier, F., Lebert, F., & Petit, H. 1999, "[Organization of memory centers and prospects]", *Rev Neurol (Paris).*, vol. 155 Suppl 4:S83-92., p. S83-S92.

Pasquier, F. & Leys, D. 1997, "Why are stroke patients prone to develop dementia?", *J Neurol.*, vol. 244, no. 3, pp. 135-142.

Patten, S. B. 2000, "Selection bias in studies of major depression using clinical subjects", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 53, no. 4, pp. 351-357.

Paviot, B. T., Martin, C., Clavel, L., De Laroche, G., & Rodrigues, J. M. 2003, "From DRG databases to an epidemiological observatory for colorectal cancer in a French small area oncology network", *Stud.Health Technol.Inform.*, vol. 95:829-33., pp. 829-833.

Petersen, R. C. 2004, "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity", *J Intern.Med.*, vol. 256, no. 3, pp. 183-194.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. 2001, "Current concepts in mild cognitive impairment", *Arch Neurol.*, vol. 58, no. 12, pp. 1985-1992.

Petersen, R. C. & Morris, J. C. 2005, "Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target", *Arch Neurol.*, vol. 62, no. 7, pp. 1160-1163.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., Kokmen, E., Waring, S. C., & Kurland, L. T. 1995, "Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals", *JAMA.*, vol. 273, no. 16, pp. 1274-1278.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. 1997, "Aging, memory, and mild cognitive impairment", *Int Psychogeriatr.*, vol. 9 Suppl 1:65-9., pp. 65-69.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. 1999, "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome", *Arch Neurol.*, vol. 56, no. 3, pp. 303-308.

Petit, H., Bakchine, S., Dubois, B., Laurent, B., Montagne, B., Touchon, J., Robert, P., Vellas, B., Vetel, J. M., Cogneau, J., Marin, L. M., & Sorbe, G. 1998, "[Consensus statement of an interdisciplinary group of French experts on modalities of diagnosis and medical treatment of Alzheimer's disease at a treatable stage]", *Rev Neurol (Paris).*, vol. 154, no. 5, pp. 432-438.

Petrovitch, H., Ross, G. W., Steinhorn, S. C., Abbott, R. D., Markesbery, W., Davis, D., Nelson, J., Hardman, J., Masaki, K., Vogt, M. R., Launer, L., & White, L. R. 2005, "AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men", *Ann Neurol.*, vol. 57, no. 1, pp. 98-103.

Pohjasvaara, T., Mantyla, R., Ylikoski, R., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. 2000, "Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences", *Stroke.*, vol. 31, no. 12, pp. 2952-2957.

Preen, D. B., Holman, C. D., Lawrence, D. M., Baynham, N. J., & Semmens, J. B. 2004, "Hospital chart review provided more accurate comorbidity information than data from a general practitioner survey or an administrative database", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 57, no. 12, pp. 1295-1304.

Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Koudstaal, P. J., Oudkerk, M., Hofman, A., & Breteler, M. M. 2004, "Cerebral white matter lesions and the risk of dementia", *Arch Neurol.*, vol. 61, no. 10, pp. 1531-1534.

Proust-Lima, C., Amieva, H., Dartigues, J. F., & Jacqmin-Gadda, H. 2007, "Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies", *Am J Epidemiol.*, vol. 165, no. 3, pp. 344-350.

Qiu, C., Backman, L., Winblad, B., Aguero-Torres, H., & Fratiglioni, L. 2001, "The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project", *Arch Neurol.*, vol. 58, no. 12, pp. 2034-2039.

Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. 2007, "The epidemiology of the dementias: an update", *Curr.Opin.Psychiatry.*, vol. 20, no. 4, pp. 380-385.

Quantin, C., Allaert, F. A., Bouzelat, H., Rodrigues, J. S., Trombertpaviot, B., Brunet-Lecomte, P., Gremy, F., & Dusserre, L. 2000, "[Security of healthcare data networks used for epidemiological studies]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 48, no. 1, pp. 89-99.

Quantin, C., Cohen, O., Riandey, B., & Allaert, F. A. 2007, "Unique patient concept: a key choice for European epidemiology", *Int J Med Inform.*, vol. 76, no. 5-6, pp. 419-426.

Quantin, C., Guinot, C., Tursz, A., Salomez, J. L., Rogier, C., & Salamon, R. 2006, "[Should epidemiological data be extracted from personal medical files?]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 54, no. 2, pp. 177-184.

Quayhagen, M. P., Quayhagen, M., Corbeil, R. R., Hendrix, R. C., Jackson, J. E., Snyder, L., & Bower, D. 2000, "Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions", *Int Psychogeriatr.*, vol. 12, no. 2, pp. 249-265.

Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., & Dartigues, J. F. 2003, "[Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]", *Rev Neurol (Paris).*, vol. 159, no. 4, pp. 405-411.

Rasmusson, D. X., Carson, K. A., Brookmeyer, R., Kawas, C., & Brandt, J. 1996, "Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease", *Brain Cogn.*, vol. 31, no. 2, pp. 133-147.

Raynaud, D. 2003, "L'impact de la CMU sur la consommation individuelle de soins", *Etudes et résultats, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*, vol. 229, pp. 1-8.

Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 1996, "Assessment: neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists.", *Neurology.*, vol. 47, no. 2, pp. 592-599.

Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. 2001, "Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study", *Neurology.*, vol. 56, no. 1, pp. 37-42.

Robinson, N. J. 2000, "Epidemiology in the pharmaceutical industry: a perspective for infectious diseases", *Stat Med.*, vol. 19, no. 23, pp. 3193-3198.

Rockwood, K., Macknight, C., Wentzel, C., Black, S., Bouchard, R., Gauthier, S., Feldman, H., Hogan, D., Kertesz, A., & Montgomery, P. 2000a, "The diagnosis of "mixed" dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC)", *Ann N.Y.Acad.Sci.*, vol. 903:522-8., pp. 522-528.

Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D. B., Macknight, C., & McDowell, I. 2000b, "Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging", *Neurology*, vol. 54, no. 2, pp. 447-451.

Roman, G. C., Sachdev, P., Royall, D. R., Bullock, R. A., Orgogozo, J. M., Lopez-Pousa, S., Arizaga, R., & Wallin, A. 2004, "Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia", *J Neurol Sci.*, vol. 226, no. 1-2, pp. 81-87.

Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., Hofman, A., & . 1993, "Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop", *Neurology*, vol. 43, no. 2, pp. 250-260.

Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. 1984, "A new rating scale for Alzheimer's disease", *Am J Psychiatry.*, vol. 141, no. 11, pp. 1356-1364.

Rothman, K. J. 1998, *Modern Epidemiology*, Lippincott - Raven edn.

Ruitenbergh, A., Kalmijn, S., de Ridder, M. A., Redekop, W. K., van Harskamp, F., Hofman, A., Launer, L. J., & Breteler, M. M. 2001, "Prognosis of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study", *Neuroepidemiology.*, vol. 20, no. 3, pp. 188-195.

Sackett, D. L., Haynes, R. B., Tuqwell, P., & Guyatt, G. H. 1991, *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, 2 edition edn.

Sackett, D. L. & Wennberg, J. E. 1997, "Choosing the best research design for each question", *BMJ.*, vol. 315, no. 7123, p. 1636.

Salive, M. E. 1994, "Referral bias in tertiary care: the utility of clinical epidemiology", *Mayo Clin.Proc.*, vol. 69, no. 8, pp. 808-809.

Salmon, D. P., Thal, L. J., Butters, N., & Heindel, W. C. 1990, "Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations", *Neurology.*, vol. 40, no. 8, pp. 1225-1230.

Salomaa, V., Koukkunen, H., Ketonen, M., Immonen-Raiha, P., Karja-Koskenkari, P., Mustonen, J., Lehto, S., Torppa, J., Lehtonen, A., Tuomilehto, J., Kesaniemi, Y. A., & Pyorala, K. 2005, "A new definition for myocardial infarction: what difference does it make?", *Eur Heart J.*, vol. 26, no. 17, pp. 1719-1725.

Sarti, C., Rastenyte, D., Cepaitis, Z., & Tuomilehto, J. 2000, "International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994", *Stroke.*, vol. 31, no. 7, pp. 1588-1601.

Sawka, C. A., Pritchard, K. I., Lickley, H. L., Oldfield, G. A., Chapman, J. A., Allen, G. G., Mobbs, B. G., Hanna, W. M., Kahn, H., Trudeau, M. E., & . 1995, "The Henrietta Banting Breast Centre database: a model for clinical research utilizing a hospital-based inception cohort", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 48, no. 6, pp. 779-786.

Scarmeas, N., Albert, M., Brandt, J., Blacker, D., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B., Sarazin, M., Wegesin, D., Marder, K., Bell, K., Honig, L., & Stern, Y. 2005, "Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease", *Neurology.*, vol. 64, no. 10, pp. 1696-1703.

Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D., Pruvo, J. P., Nauta, J. J., Vermersch, P., Steinling, M., & Valk, J. 1993, "A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging", *J Neurol Sci.*, vol. 114, no. 1, pp. 7-12.

Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T. D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., Selkoe, D., & Younkin, S. 1996, "Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease", *Nat.Med.*, vol. 2, no. 8, pp. 864-870.

Schneeweiss, S. & Avorn, J. 2005, "A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 58, no. 4, pp. 323-337.

Schott, A. M., Hajri, T., Colin, C., Gateau, F., Gilly, F. N., Tissot, E., Couchoud, C., Morestin, C., & Trillet-Lenoir, V. 2002, "[Usefulness of the French DRG based information system (PMSI) in the measurement of cancer activity in a multidisciplinary hospital: the Hospices Civils de Lyon]", *Bull Cancer.*, vol. 89, no. 11, pp. 969-973.

Schott, A. M., Hajri, T., Gelas-Dore, B., Couris, C. M., Couray-Targe, S., Trillet-Lenoir, V., Dumeril, B., Grandjean, J. P., Lledo, G., Poncet, J. L., Colin, C., Cautela, N., & Gilly, F. N. 2005, "[Analysis of the medical activity related to cancer in a network of multidisciplinary hospitals using claims databases, the reseau Concorde Oncology Network]", *Bull Cancer.*, vol. 92, no. 2, pp. 169-178.

Sherrington, R., Froelich, S., Sorbi, S., Campion, D., Chi, H., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Rogaev, E. I., Lin, C., Liang, Y., Ikeda, M., Mar, L., Brice, A., Agid, Y., Percy, M. E., Clerget-Darpoux, F., Piacentini, S., Marcon, G., Nacmias, B., Amaducci, L., Frebourg, T., Lannfelt, L., Rommens, J. M., & George-Hyslop, P. H. 1996, "Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant", *Hum Mol Genet.*, vol. 5, no. 7, pp. 985-988.

Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., & . 1995, "Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease", *Nature.*, vol. 375, no. 6534, pp. 754-760.

Shlipak, M. & Stehman-Breen, C. 2005, "Observational research databases in renal disease", *J Am Soc Nephrol.*, vol. 16, no. 12, pp. 3477-3484.

Skoog, I., Nilsson, L., Palmertz, B., Andreasson, L. A., & Svanborg, A. 1993, "A population-based study of dementia in 85-year-olds", *N.Engl.J Med.*, vol. 328, no. 3, pp. 153-158.

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. 1997, "Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study", *JAMA.*, vol. 277, no. 10, pp. 813-817.

Sorensen, H. T., Sabroe, S., & Olsen, J. 1996, "A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research", *Int J Epidemiol.*, vol. 25, no. 2, pp. 435-442.

Sorenson, E. J., Mandrekar, J., Crum, B., & Stevens, J. C. 2007, "Effect of referral bias on assessing survival in ALS", *Neurology.*, vol. 68, no. 8, pp. 600-602.

Soto, M. E., Gillette-Guyonnet, S., & Vellas, B. 2005, "Rapid cognitive decline: searching for a definition and predictive factors among elderly with Alzheimer's disease", *J Nutr Health Aging.*, vol. 9, no. 3, pp. 158-161.

Sparks, D. L., Liu, H., Scheff, S. W., Coyne, C. M., & Hunsaker, J. C., III 1993, "Temporal sequence of plaque formation in the cerebral cortex of non-demented individuals", *J Neuropathol.Exp.Neurol.*, vol. 52, no. 2, pp. 135-142.

Steckelberg, J. M., Melton, L. J., III, Ilstrup, D. M., Rouse, M. S., & Wilson, W. R. 1990, "Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis", *Am J Med.*, vol. 88, no. 6, pp. 582-588.

Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. 1999, "Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve?", *Neurology.*, vol. 53, no. 9, pp. 1942-1947.

Stern, Y., Tang, M. X., Denaro, J., & Mayeux, R. 1995, "Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment", *Ann Neurol.*, vol. 37, no. 5, pp. 590-595.

Strittmatter, W. J. & Roses, A. D. 1996, "Apolipoprotein E and Alzheimer's disease", *Annu.Rev Neurosci.*, vol. 19:53-77., pp. 53-77.

Suh, G. H., Ju, Y. S., Yeon, B. K., & Shah, A. 2004, "A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline", *Int J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 19, no. 9, pp. 817-824.

Sweeting, M. J., De Angelis, D., Neal, K. R., Ramsay, M. E., Irving, W. L., Wright, M., Brant, L., & Harris, H. E. 2006, "Estimated progression rates in three United Kingdom hepatitis C cohorts differed according to method of recruitment", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 59, no. 2, pp. 144-152.

Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., & Devanand, D. P. 2006, "Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment", *Arch Gen.Psychiatry.*, vol. 63, no. 8, pp. 916-924.

Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., & Gergel, I. 2004, "Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial", *JAMA.*, vol. 291, no. 3, pp. 317-324.

Tatemichi, T. K., Foulkes, M. A., Mohr, J. P., Hewitt, J. R., Hier, D. B., Price, T. R., & Wolf, P. A. 1990, "Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings", *Stroke*, vol. 21, no. 6, pp. 858-866.

Teri, L., McCurry, S. M., Edland, S. D., Kukull, W. A., & Larson, E. B. 1995, "Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline", *J Gerontol.A Biol Sci Med.Sci*, vol. 50A, no. 1, p. M49-M55.

Terris, D. D., Litaker, D. G., & Koroukian, S. M. 2007, "Health state information derived from secondary databases is affected by multiple sources of bias", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 60, no. 7, pp. 734-741.

The Lund and Manchester Groups 1994, "Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia.", *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, vol. 57, no. 4, pp. 416-418.

Theis, D., Gilleron, V., Schott, A. M., Seguret, F., & Trillet-Lenoir, V. 2007, "[An overview of the 2001-2002 cancer activity in the 30 French Regional and University Hospitals, based on PMSI data]", *Bull Cancer.*, vol. 94, no. 10, pp. 915-922.

Thind, K. & Sabbagh, M. N. 2007, "Pathological correlates of cognitive decline in Alzheimer's disease", *Panminerva Med.*, vol. 49, no. 4, pp. 191-195.

Tombaugh, T. N. & McIntyre, N. J. 1992, "The mini-mental state examination: a comprehensive review", *J Am Geriatr.Soc.*, vol. 40, no. 9, pp. 922-935.

Touloumi, G., Pocock, S. J., Babiker, A. G., & Darbyshire, J. H. 2002, "Impact of missing data due to selective dropouts in cohort studies and clinical trials", *Epidemiology.*, vol. 13, no. 3, pp. 347-355.

Trombert-Paviot, B., Couris, C. M., Couray-Targe, S., Rodrigues, J. M., Colin, C., & Schott, A. M. 2007, "[Quality and usefulness of an anonymous unique personal identifier to link hospital stays recorded in French claims databases.]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 55, no. 3, pp. 203-211.

Uter, W., Ludwig, A., Balda, B. R., Schnuch, A., Pfahlberg, A., Schafer, T., Wichmann, H. E., & Ring, J. 2004, "The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data", *J Clin.Epidemiol.*, vol. 57, no. 6, pp. 627-632.

Valenzuela, M. J. & Sachdev, P. 2006, "Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review", *Psychol.Med.*, vol. 36, no. 8, pp. 1065-1073.

van de Pol, L. A., van der Flier, W. M., Korf, E. S., Fox, N. C., Barkhof, F., & Scheltens, P. 2007, "Baseline predictors of rates of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment", *Neurology.*, vol. 69, no. 15, pp. 1491-1497.

van der Cammen, T. J., Simpson, J. M., Fraser, R. M., Preker, A. S., & Exton-Smith, A. N. 1987, "The Memory Clinic. A new approach to the detection of dementia", *Br.J Psychiatry.*, vol. 150:359-64., pp. 359-364.

Van der Heyden, J. H., Demarest, S., Tafforeau, J., & Van Oyen, H. 2003, "Socio-economic differences in the utilisation of health services in Belgium", *Health Policy.*, vol. 65, no. 2, pp. 153-165.

van Hout, H. P., Vernooij-Dassen, M. J., Hoefnagels, W. H., & Grol, R. P. 2001, "Measuring the opinions of memory clinic users: patients, relatives and general practitioners", *Int J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 16, no. 9, pp. 846-851.

Vergnon, P., Morgon, E., Dargent, S., Benyamine, D., Favre, M., Perrot, L., Pradat, E., & Colin, C. 1998, "[Quality assessment of the medical information on the standardized discharge summary]", *Rev Epidemiol Sante Publique.*, vol. 46, no. 1, pp. 24-33.

Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. 2003, "Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline", *N.Engl.J Med.*, vol. 348, no. 13, pp. 1215-1222.

Vinters, H. V. 2001, "Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia?", *Ann Neurol.*, vol. 49, no. 6, pp. 691-693.

Whelton, P. K. & Gordis, L. 2000, "Epidemiology of clinical medicine", *Epidemiol Rev.*, vol. 22, no. 1, pp. 140-144.

Williams, P. S., Rands, G., Orrel, M., & Spector, A. 2000, "Aspirin for vascular dementia", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 4, p. CD001296.

Wilson, R. S., Li, Y., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., McCann, J. J., Gilley, D. W., & Evans, D. A. 2004, "Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease", *Neurology*, vol. 63, no. 7, pp. 1198-1202.

Wilson, R. S., Li, Y., Aggarwal, N. T., McCann, J. J., Gilley, D. W., Bienias, J. L., Barnes, L. L., & Evans, D. A. 2006, "Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease", *Int J Geriatr.Psychiatry.* , vol. 21, no. 4, pp. 356-362.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P., & Petersen, R. C. 2004, "Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment", *J Intern.Med.*, vol. 256, no. 3, pp. 240-246.

Winblad, B. & Poritis, N. 1999, "Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine)", *Int J Geriatr.Psychiatry.* , vol. 14, no. 2, pp. 135-146.

Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., & Gertz, H. J. 2000, "Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study", *Int J Geriatr.Psychiatry.*, vol. 15, no. 9, pp. 803-812.

Wolfson, C., Wolfson, D. B., Asgharian, M., M'Lan, C. E., Ostbye, T., Rockwood, K., & Hogan, D. B. 2001, "A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia", *N.Engl.J Med.*, vol. 344, no. 15, pp. 1111-1116.

World Health Organization 1992, "Mental and Behavioural disorders (F00-F99)," in *The International Classification of Disease, 10th.:ICD-10*, World Health Organization, Geneva edn.

Wunsch, H., Harrison, D. A., & Rowan, K. 2005, "Health services research in critical care using administrative data", *J Crit Care.*, vol. 20, no. 3, pp. 264-269.

Young, A. F., Powers, J. R., & Bell, S. L. 2006, "Attrition in longitudinal studies: who do you lose?", *Aust.N.Z.J Public Health.*, vol. 30, no. 4, pp. 353-361.

Zankel, E., Rogler, G., Andus, T., Reng, C. M., Scholmerich, J., & Timmer, A. 2005, "Crohn's disease patient characteristics in a tertiary referral center: comparison with patients from a population-based cohort", *Eur J Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 17, no. 4, pp. 395-401.

Zekry, D., Duyckaerts, C., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., Moulias, R., & Hauw, J. J. 2003, "The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy", *Neurobiol Aging.*, vol. 24, no. 2, pp. 213-219.

Zekry, D., Duyckaerts, C., Moulias, R., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., & Hauw, J. J. 2002, "Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly", *Acta Neuropathol.(Berl).*, vol. 103, no. 5, pp. 481-487.

Zekry, D., Herrmann, F. R., Grandjean, R., Meynet, M. P., Michel, J. P., Gold, G., & Krause, K. H. 2008, "Demented versus non-demented very old inpatients: the same comorbidities but poorer functional and nutritional status", *Age Ageing.*, vol. 37, no. 1, pp. 83-89.

Zimny, A., Sasiadek, M., Leszek, J., Czarnecka, A., Trypka, E., & Kiejna, A. 2007, "Does perfusion CT enable differentiating Alzheimer's disease from vascular dementia and mixed dementia? A preliminary report", *J Neurol Sci.*, vol. 257, no. 1-2, pp. 114-120.

**NOM** : BRUANDET

**Prénom** : Amélie

**Titre de la thèse** : Facteurs pronostiques de patients atteints de démence suivis en centre mémoire de ressources et de recherche : exemple d'utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique.

**Thèse de doctorat d'Université en Sciences de la vie et de la santé**, discipline santé publique, spécialité : épidémiologie, économie de la santé et prévention, Lille, 2008, n°

**Mots-clés** : démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence mixte, épidémiologie clinique, pronostic, déclin cognitif, survie, niveau d'éducation

**Résumé :**

Les démences constituent une préoccupation majeure de santé publique. Les facteurs pronostiques des démences vont conditionner la rapidité du déclin des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles et la survie des patients. Quand ces facteurs sont modifiables, l'amélioration de leur connaissance peut permettre de mettre en place des actions visant à limiter le déclin cognitif et à prolonger l'autonomie. Les études permettant leur analyse sont réalisées sur des populations de sujets malades et s'inscrivent dans le cadre de la recherche clinique. Les bases de données médicales, qui ne sont pas toujours constituées à des fins de recherche, sont néanmoins de plus en plus utilisées à ces fins.

L'objectif de mon travail est l'étude des facteurs pronostiques de patients, pris en charge au centre de mémoire de ressources et de recherche (CMRR) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille et du centre médical des monts de Flandres de Bailleul. Pour cela, nous avons utilisé la base de données médicales informatisées des patients consultant au CMRR de Lille-Bailleul. Ce travail s'est en particulier intéressé aux avantages et aux limites de l'utilisation de bases de données médicales à des fins de recherche clinique dans l'étude des facteurs pronostiques des démences.

Dans une population de 670 patients ayant une maladie d'Alzheimer, nous avons confirmé que le déclin des fonctions cognitives (évaluées par le MMSE) était significativement plus rapide chez les sujets ayant un niveau d'éducation intermédiaire ou élevé par rapport aux sujets ayant un bas niveau d'éducation. Cependant, la mortalité ne différait pas de façon significative entre ces trois groupes. Nous avons décrit une mortalité similaire entre patients ayant une maladie d'Alzheimer, une démence mixte ou une démence vasculaire. Les patients ayant une démence mixte avaient un déclin du MMSE plus important que les patients ayant une démence vasculaire mais moins important que les patients ayant une maladie d'Alzheimer. Enfin, nous avons montré que le risque de développer une démence vasculaire ou mixte augmentait de manière significative avec le nombre d'hypersignaux sous corticaux chez des patients ayant un « mild cognitive impairment ».

Ces travaux soulignent la difficulté de l'établissement du diagnostic des démences mixtes en l'absence de critères bien établis, la complexité de l'analyse du déclin des fonctions cognitives (prise en compte du stade de progression des démences, absence d'instrument de suivi des fonctions cognitives à la fois simple d'utilisation et sensible aux faibles variations au cours du temps ou non linéarité du déclin des fonctions cognitives), les avantages en terme de coût et de temps de l'utilisation de bases de données médicales, et les problème de sélection de la population issue d'une structure de soins.

Malgré les problèmes de représentativité des populations, ce travail montre l'intérêt de l'utilisation à des fins de recherche clinique de données médicales concernant des patients pris en charge en structure de soins.

**Composition du jury :**

**Madame le Professeur F. PASQUIER**  
**Madame le Professeur C. QUANTIN**  
**Monsieur le Professeur P. AMOUYEL**  
**Monsieur le Professeur J - F. DARTIGUES**  
**Monsieur le Professeur P. ROBERT**

**Adresse de l'auteur :**

INSERM U744, Institut Pasteur de LILLE, 1 rue Albert Calmette, 59019 LILLE Cedex , France.