

2m11.2851.7

Université de Montréal

Étude longitudinale de l'évolution des fonctions cognitives dans les démences de
type Alzheimer

par

Émilie Lepage

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)
en neuropsychologie expérimentale

août 2000

© Émilie Lepage, 2000



BF
22
U54
2001
V.009

University of Toronto

Library of The University of Toronto

1991

Library

University of Toronto

Library of The University of Toronto

1991

Library

University of Toronto

1991

Library



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude longitudinale de l'évolution des fonctions cognitives dans les démences de
type Alzheimer

présenté par :

Émilie Lepage

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Mémoire accepté le :

Sommaire

Ce mémoire rapporte une étude portant sur l'hétérogénéité de la DTA. L'étude comprend 7 sujets, préalablement diagnostiqués comme atteints de DTA. Ces sujets ont été suivis pendant au moins trois ans et demi et évalués à l'aide du PENO, une batterie de tests neuropsychologiques réalisée dans le but de documenter la DTA, couvrant quatre composantes de la cognition, soit la mémoire, le langage, les gnosies et les praxies.

Les performances de sept sujets suivis pendant au moins trois ans et demi à raison d'une évaluation tous les six mois ont été soumises à deux types d'analyse. Tout d'abord, une (1) analyse descriptive des performances des sujets est produite puis une (2) analyse du décours temporel ajusté. La première analyse comprend trois niveaux d'analyse, soit global, par domaine cognitif et enfin pour chacune des tâches. À chaque niveau d'analyse, trois sortes de comparaisons sont effectuées : entre les domaines/tâches d'un même sujet, entre les performances d'un même sujet dans le temps et entre les sujets.

Les résultats montrent la présence d'hétérogénéité sur tous les niveaux d'analyses, et ce pour chacun des types de comparaisons. Cependant, la comparaison entre les résultats des différents niveaux d'analyse indique que l'hétérogénéité présente au niveau des tâches est souvent masquée au niveau des domaines et, de même, l'hétérogénéité présente au niveau des domaines est souvent masquée au niveau global, lors du calcul des moyennes.

Par ailleurs, l'analyse du décours temporel ajusté en fonction des résultats des sujets montre que les profils d'évolution ne forment pas de continuum, ce qui suggère que l'hétérogénéité entre sujets n'est pas due à des différences de stades de sévérité de la maladie mais est spécifique à l'évolution de la DTA.

La présente étude aborde une dimension bien peu explorée de la maladie d'Alzheimer et ne permet donc pas de déterminer si l'hétérogénéité intra-sujet est également spécifique à l'évolution de la DTA ou si elle est tributaire d'une différence de sensibilité des tâches. Toutefois, elle souligne l'importance des études longitudinales dans la maladie d'Alzheimer et la richesse des informations qui en découlent.

Table des matières

Sommaire	p. i
Liste des tableaux	p. iii
Liste des figures	p. iv
Liste des sigles et des abréviations	p. v
<i>Mémoire :</i>	
introduction générale	p. 1
Contexte théorique	p. 1
article	p. 11
résumé	p. 12
introduction de l'article	p. 13
méthodologie	p. 16
1. Sujets	p. 16
2. Protocole expérimental	p. 16
3. Procédure	p. 17
présentation et interprétation des résultats	p. 21
1. Analyses des performances	p. 21
a) Analyse globale	p. 21
b) Analyse par domaine	p. 30
c) Analyse par tâche	p. 40
2. Analyse du décours temporel ajusté	p. 49
discussion de l'article	p. 51
bibliographie	p. 55
discussion générale	p. 58
Remerciements	p. vi

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des tâches selon les domaines cognitifs

p. 17

Liste des figures

Figure 1 : Graphique des performances globales en cotes z	p. 20
Figure 2 : Graphique des performances par domaine – S1	p. 23
Figure 3 : Graphique des performances par domaine – S2	p. 24
Figure 4 : Graphique des performances par domaine – S3	p. 25
Figure 5 : Graphique des performances par domaine – S4	p. 26
Figure 6 : Graphique des performances par domaine – S6	p. 27
Figure 7 : Graphique des performances par domaine – S7	p. 28
Figure 8 : Graphique des performances par domaine – S8	p. 29
Figure 9 : Histogrammes des performances par tâche – S1	p. 33
Figure 10 : Histogrammes des performances par tâche – S2	p. 34
Figure 11 : Histogrammes des performances par tâche – S3	p. 35
Figure 12 : Histogrammes des performances par tâche – S4	p. 36
Figure 13 : Histogrammes des performances par tâche – S6	p. 37
Figure 14 : Histogrammes des performances par tâche – S7	p. 38
Figure 15 : Histogrammes des performances par tâche – S8	p. 39
Figure 16 : Graphiques de l'analyse du décours temporel ajusté – mémoire	p. 45
Figure 17 : Graphiques de l'analyse du décours temporel ajusté – langage	p. 46
Figure 18 : Graphiques de l'analyse du décours temporel ajusté – gnosies	p. 47
Figure 19 : Graphiques de l'analyse du décours temporel ajusté – praxies	p. 48

Liste des sigles et des abréviations

Mémoire :

mémoire logique immédiate - MLI
reproduction visuelle – RV
rappel indicé– RI

Langage :

compréhension orale – CO
dénomination – dénomination
discours – discours
évoocation lexicale et sémantique– ÉLS

Gnosies :

discrimination visuelle – DV
appariement sémantique visuel – ASV
jugement d'orientation de lignes - JOL
test des cloches – cloches

Praxies :

gestes et pantomimes – GP
dessins – dessins
copie de la figure de Rey – CFR

démence de type Alzheimer – DTA

maladie d'Alzheimer – MA

Introduction générale

Les démences ont été définies de différentes façons à travers les siècles avant qu'on ne finisse par convenir qu'elles correspondent à un déficit acquis et persistant de plusieurs fonctions cognitives concomitantes. La démence la plus commune à notre époque chez les personnes âgées de plus de 65 ans est la maladie d'Alzheimer (Habib, Joannette, Puel, 1991). Elle touche au Canada 5,1 % des personnes âgées (McDowell, Hill, Lindsay, Helliwell *et al.*, 1994). L'incidence de cette maladie augmente avec l'âge jusqu'à 90 ans environ puis semble diminuer. D'un point de vue neuropsychologique, les démences de type Alzheimer se caractérisent par des troubles pouvant affecter différents domaines de la cognition tels la mémoire, le langage, les gnosies, les praxies, les fonctions exécutives, le jugement, les émotions. L'objectif général de ce travail est de proposer une description des profils d'évolution (étude longitudinale) des atteintes cognitives dans la DTA afin de contribuer à l'identification des possibles sous-groupes ou sous-types qui caractériseraient la MA (Joannette, Ska, Poissant, Belleville *et al.* 1995). Une telle identification est cruciale pour notre compréhension de la MA et est une étape obligée vers l'identification de stratégies thérapeutiques comportementales ou pharmacologiques susceptibles de cibler sélectivement chacun de ces éventuels sous-groupes ou sous-types.

Contexte théorique

Les premiers travaux portant sur le profil d'atteinte cognitive dans la démence de type Alzheimer (DTA) ont insisté sur le fait que toutes les fonctions cognitives étaient également touchées. Le profil d'atteinte cognitive dans la DTA était alors conçu comme étant homogène chez tous les malades et suivant une évolution uniforme dans le temps, à l'instar des autres maladies physiologiques. C'est ainsi que l'école de Genève (Richard et Constantinidis, 1970) a popularisé un profil type de l'évolution de la démence de type Alzheimer. Selon ce profil type, la maladie apparaît chez un sujet âgé de moins de 65 ans, pas assez intensément pour qu'on la remarque cependant, par le biais de légers et fréquents troubles de mémoire s'aggravant petit à petit. Puis, lors de la phase plus évoluée qui survient après une période de deux à quatre ans, toutes les fonctions cognitives se détériorent, interférant avec l'autonomie

évoluée qui survient après une période de deux à quatre ans, toutes les fonctions cognitives se détériorent, interférant avec l'autonomie du patient. Il éprouve alors de la difficulté à se concentrer, à poser un jugement, à s'orienter ; sa personnalité change significativement. C'est à ce moment, selon l'École de Genève, que l'on peut alors diagnostiquer la démence de type Alzheimer. Cinq à sept ans plus tard, l'individu atteint a perdu toute son autonomie en atteignant la phase finale de la maladie.

Depuis cette époque, les travaux ont plutôt souligné le caractère hétérogène de l'évolution dans le temps des profils d'atteinte cognitive dans la DTA. En effet, l'évolution de la maladie d'Alzheimer n'est pas la même chez tous les patients. Il arrive par exemple, sur le plan comportemental, que certains sujets montrent des plateaux dans le cours de leur maladie, sous la forme d'une période d'au moins deux ans de répit dans le déclin cognitif. Ces plateaux ne sont pas présents chez tous les patients. Les chercheurs notent, sans surprise, que leur présence semble être corrélée avec un ratio de déficit/année moins grand, une plus longue maladie et une hospitalisation moins rapide (Piccini, Bracco, Falcini, Pracucci *et al.*, 1995).

L'hétérogénéité entre les sujets constatée lors de l'observation de l'évolution du déclin des manifestations cognitives pourrait s'expliquer par trois cas de figure possibles. Selon le premier cas, les démences de type Alzheimer seraient en fait différentes maladies regroupées sous un même terme. Selon le deuxième cas, l'hétérogénéité pourrait correspondre à divers stades ou phases de la même maladie d'Alzheimer, maladie qui pourrait être malgré tout homogène dans l'ensemble de son évolution. L'hétérogénéité serait donc en fait un artéfact dû au fait qu'il est pour ainsi dire impossible de savoir à quel moment exact la maladie a débuté et donc impossible d'étudier des sujets équivalents. Selon le troisième cas, les profils d'évolution eux-mêmes pourraient être hétérogènes, bien qu'appartenant à la même maladie. Cette dernière possibilité pourrait expliquer les différences notées dans le cours de la maladie d'un sujet à un autre, sujets atteints de la même démence.

Si la première hypothèse est la bonne, toutes les études faites jusqu'à ce jour sont à refaire sur de nouvelles bases. Toutefois, les similarités neuropsychologiques et physiologiques sont trop importantes pour qu'on poursuive dans cette voie. Si c'est la deuxième hypothèse qui est la bonne, il faudrait avoir une vue d'ensemble et identifier formellement ces stades, ce qui a déjà été tenté. Dans cette étude, on tentera de réfuter cette hypothèse grâce à une analyse à l'aide de l'analyse du décours temporel ajusté, comme on le verra plus tard. Si c'est la troisième hypothèse qui prévaut, il serait indispensable d'identifier des profils d'évolution récurrents afin de pouvoir améliorer le diagnostic des démences de type Alzheimer.

Plusieurs études transversales ont été effectuées à cette fin. Martin et Brouwers (1986), par exemple, ont procédé à une telle étude et sont arrivés à la conclusion qu'il existe une hétérogénéité dans les performances obtenues chez leurs sujets. Toutefois, seules les habiletés langagière et visuo-spatiale des sujets ont été prises en compte pour constituer les sous-groupes. En outre, la tentative de suivi dans le temps des sujets quelques années plus tard était plus qu'incomplète.

L'étude de Strain, Patterson Graham et Hodges (1998) avait pour objectif de comparer des sujets normaux à des patients légèrement atteints de la DTA. En un deuxième temps, les auteurs ont comparé ces mêmes sujets deux à trois ans plus tard à d'autres malades plus sévèrement atteints de la même maladie. L'étude ne comprenait qu'une seule tâche, la lecture de mots. À l'analyse des deux étapes, les auteurs ont trouvé des différences significatives en ce qui concerne le nombre d'erreurs et le temps de réponse. La répartition des sujets dans le groupe légèrement atteint suivi pendant deux à trois ans ou dans le groupe plus sévèrement atteint s'est faite selon leurs résultats au MMSE (Folstein, Folstein et McHugh, 1975). Pourtant, ce test ne peut donner un bon reflet de leur véritable état cognitif car il ne permet pas d'évaluer toutes les fonctions cognitives et il est loin d'être assez sensible pour dépister un sujet atteint de DTA à un stade léger. De plus, les sujets n'ont été évalués qu'une fois ce qui ne permet pas d'étudier l'évolution de la maladie, connaissance pourtant essentielle.

En outre, l'hétérogénéité des atteintes cognitives s'observe non seulement entre les performances des sujets mais également, soit du point de vue transversal - comparaison des différentes composantes de la cognition chez un même patient - soit du point de vue longitudinal - comparaison des profils d'atteinte cognitive à différents moments dans l'évolution de la maladie chez un même patient - (Joanette *et al.* 1995).

Joanette *et al.* (1995) se sont penchés sur la question de l'hétérogénéité transversale entre les patients de la maladie d'Alzheimer afin de savoir s'il est possible d'identifier de tels profils. Les résultats de leur étude ont mis en évidence (a) des sujets atteints de démence de type Alzheimer chez qui tous les domaines cognitifs étudiés, la mémoire, le langage, les praxies et les gnosies, étaient également touchés, (b) d'autres chez qui les atteintes des domaines cognitifs étaient moins homogènes les unes par rapport aux autres et enfin (c) d'autres encore chez qui elles étaient complètement hétérogènes. Il existe des doubles dissociations entre ces sujets (c). Seulement, la majorité des sujets était du type homogène, c'est-à-dire que toutes leurs fonctions étaient autant atteintes les unes que les autres (a). En outre, les auteurs ont étudié les sous-composantes du langage uniquement, et, dans ce cas, ils ont également mis en évidence des doubles dissociations.

En résumé, les études transversales ont démontré qu'il existe une certaine hétérogénéité dans l'évolution de la DTA. Toutefois, elles ne permettent pas de différencier si les sujets sont à divers stades de la même maladie ou s'il s'agit de différents profils ; elles ne permettent donc pas de faire la part entre la deuxième et la troisième hypothèse soulevées par l'existence de l'hétérogénéité entre les sujets. En effet, elles ne documentent pas les sujets dans le temps et ce, ni avant ni après le début de la recherche, ce qui ne permet pas d'affirmer que le sujet n'a pas été - ou ne sera pas à un moment donné - semblable à l'autre sujet avec lequel on le compare. De plus, les études transversales ne permettent pas de vérifier l'existence d'hétérogénéité temporelle du patron d'évolution d'atteintes cognitives de la DTA. C'est pourquoi il est fondamental de procéder à des études longitudinales plutôt que transversales. La grande majorité des

études de ce type porte sur la vitesse du déclin des domaines cognitifs chez des patients atteints de DTA.

Certaines de ces études longitudinales ont cherché à décrire des profils généraux de la maladie d'Alzheimer en les comparant à des sujets normaux. Néanmoins, les études effectuées jusqu'à maintenant semblent toutes présenter de grandes lacunes qui compromettent la valeur de leurs résultats. Dans l'étude de Rebok, Brandt et Folstein (1990), par exemple, des sujets contrôles ont été comparés à des patients atteints de DTA, à raison d'une évaluation tous les 6 mois pendant seulement 2 ans. Les chercheurs n'ont testé que les habiletés langagière et visuo-spatiale de leurs sujets. Les sujets contrôles, équivalents en âge et en scolarité aux sujets DTA, n'ont démontré aucun déclin et même une légère amélioration attribuable à la pratique. Les sujets DTA, quant à eux, ont progressivement décliné durant ce temps, surtout en ce qui a trait au langage. Cependant, les résultats des performances ont été groupés lors de l'analyse et de la présentation des résultats, ce qui rend impossible l'analyse de l'hétérogénéité de ce groupe, à quelque niveau que ce soit.

Dans leur étude, Salmon, Thal, Butters et Heindel (1990) ont cherché à établir le modèle de l'évolution de la DTA. Cette recherche évalue plusieurs fonctions cognitives à l'aide de trois différents tests neuropsychologiques, le « Dementia Rating Scale » (DRS) (Mattis, 1976), le « Mini-Mental State Examination » (MMSE) (Folstein, Folstein et McHugh, 1975) et le « Information-Memory-Concentration test » (IMC) (Blessed, Tomlinson et Roth, 1968). Les évaluations ont eu lieu une fois par an pendant deux ans. Les auteurs ont conclu que les sujets déclinent durant la première et la deuxième année de suivi. Le taux de perte par année ou ARC (« annual rate of change ») est équivalent pour deux (IMC et MMSE) des trois tests pendant les 2 années de suivi alors que la vitesse de déclin s'est accélérée en ce qui concerne le dernier test (DRS). Il se dégage de cette recherche qu'on ne peut prédire le taux de déclin d'une année à l'autre. Toutefois, plutôt que d'attribuer la différence de profils à une hétérogénéité possible de la DTA, les auteurs font appel à une plus grande sensibilité du test DRS, d'où l'apparente

accélération du déclin. L'utilisation du MMSE comme instrument de mesure dans ce genre de recherche est discutable. Cette épreuve n'est pas assez sensible pour montrer des différences dans l'évolution de la DTA et se démarquer du DRS. On peut également reprocher aux chercheurs de n'avoir conservé que les sujets les plus jeunes lors de leur suivi de un puis deux ans en éliminant les autres, d'avoir des intervalles de temps trop espacés (un an à chaque fois), des épreuves trop ou pas assez sensibles, trop peu de mesures (trois en tout et pour tout) et surtout un temps de suivi trop court pour voir une réelle évolution (deux années).

Burns, Jacoby et Levy (1991), quant à eux, ont étudié sur une seule année, 110 patients atteints de la DTA dans le but de décrire des sous-groupes homogènes de profils d'atteintes cognitives. Ils en ont trouvé trois principaux selon la vitesse et l'importance du déclin cognitif des sujets (léger, modéré, sévère). Toutefois, les auteurs n'ont pas trouvé de différences entre les groupes quant à leur âge, l'âge du début des symptômes, la durée de la maladie ou encore les performances cognitives initiales. Ces groupes ne différaient que sur le critère qui les a créés, cette partition ne pouvait donc se faire qu'a posteriori et n'avait aucune valeur prédictive. Les auteurs n'expliquent pas non plus le devenir de 6 patients dont les performances se sont améliorées en un an. De plus, ils ne peuvent prédire si les groupes formés à la fin de leur étude vont continuer à être stables dans le futur ou si les sujets vont au contraire changer de groupe avec le temps.

En conclusion, Burns, Jacoby et Levy (1991) proposent un modèle selon lequel les manifestations de la DTA évolueraient suivant un profil hétérogène dans le temps - déclin initial relativement léger suivi par un déclin plus important puis, pour finir, ralentissant - mais homogène quant aux profils d'évolution entre les sujets. On ne peut pas savoir s'il s'agit du seul profil de la maladie qui existe car les chercheurs n'ont fait qu'un seul suivi et ils n'ont trouvé aucune différence quant à la durée de la maladie dans les trois groupes. Les analyses se sont surtout effectuées en groupe ; aucune analyse par sujet n'a été réalisée. Il était donc impossible de trouver de l'hétérogénéité entre les sujets. Enfin, les auteurs admettent avoir écarté de leur étude les patients

« possiblement » atteints de la DTA pour ne conserver que ceux qui le sont « probablement » alors que les premiers satisfont autant les critères du DSM III-R (American Psychiatric Association, 1987) et du « International Classification of Disease 10 » (World Health Organisation, 1989). Cette discrimination a été opérée pour que leur population de sujets soit plus homogène, ce qui a biaisé la recherche dès le début, depuis l'échantillonnage des sujets. De nombreuses autres recherches écartent elles aussi les patients « possiblement » atteints de la maladie d'Alzheimer pour ne garder que les « probables ».

On peut également reprocher à ces études d'utiliser le MMSE (Folstein *et al.*, 1975) comme instrument de mesure ou de classement des sujets alors que ce test est beaucoup trop général et trop peu sensible à de subtils changements neuropsychologiques susceptibles de se produire lors de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. De plus, les temps de suivi sont nettement insuffisants puisqu'ils dépassent rarement deux ans alors que l'évolution de la maladie peut se faire pendant plusieurs années.

Il existe d'autres types d'études qui se sont limitées à l'étude approfondie d'un seul domaine cognitif, laissant de côté tous les autres. Les chercheurs ont surtout étudié le domaine du langage. Strain *et al.* (1998), par exemple, ont observé l'évolution du langage à l'aide d'une tâche de lecture de mots rares/fréquents et réguliers/exceptions chez des patients DTA en comparant les performances de mêmes patients avec un délai de deux ou trois ans. Une prémisse de cette recherche était que le déclin du langage occasionné par la maladie d'Alzheimer est linéaire et progressif, ce qui est loin d'être prouvé. De plus, les auteurs ont constaté que, bien que leur suivi soit de trois ans, les performances de certains sujets ont moins décliné sur certains groupes de mots et suivant un profil différent que d'autres sujets. Les temps de réponse ont augmenté en général, mais en y regardant de plus près, on remarque qu'il y a des variabilités selon le degré de rareté du mot inclus dans la tâche de lecture et dans le temps chez un sujet donné : le déclin n'est pas linéaire comme les auteurs le préconisaient au début. En outre, en

conclusion de leur article, ils généralisent leurs résultats pourtant confiné à la lecture à l'ensemble des domaines cognitifs. Par ailleurs, comme leur groupe « atteint légèrement » n'a pas rejoint le niveau d'un autre groupe étudié précédemment par la même équipe plus sévèrement atteint après deux ou même trois ans de suivi, ils affirment que la DTA requiert plus de 3 ans avant de contraindre un patient à entrer en clinique, assertion tout à fait gratuite.

Ainsi, ce type d'études ne permet pas de comprendre la DTA dans son ensemble. On ne peut savoir si les résultats qui s'appliquent au domaine concerné par une étude se généralisent aux autres domaines cognitifs. Il faudrait donc que ce type d'études portent sur le plus de domaines cognitifs possibles afin de pouvoir constituer un profil d'atteintes général.

Certaines études ont tenté de suivre ces préceptes, mais ont échoué d'une façon ou d'une autre. L'étude de Haxby, Raffaele, Gillette et Schapiro *et al.* (1992), par exemple, a permis le suivi de patients atteints de DTA pendant 2,7 à 6,8 ans, période de temps considérable pour ce genre d'étude. Ils ont divisé les sujets en deux groupes selon la nature de leurs troubles : troubles de mémoire d'un côté et troubles de langage non mnésique et visuo-spatiaux de l'autre. Ils ont ensuite posé l'hypothèse selon laquelle le premier groupe était à un stade moins sévère de la DTA alors que les deux groupes ne se différencieraient pas sur des tests mesurant la sévérité globale de la maladie. Les tests qui ont permis de différencier ces deux groupes n'étaient peut-être pas assez sensibles pour percevoir les troubles mnésiques du groupe 2 dissimulés sous la présence de troubles langagier et visuo-spatial beaucoup plus importants. L'analyse statistique a été faite suivant un modèle bilinéaire. Ce type de modèle se fonde sur la présence d'un plateau – dont on note la longueur - précédant un déclin homogène - calculé en points par années, comme si ce ratio était fixe. Cependant, les chercheurs ne donnent pas de définition de ce qui constitue un plateau pour eux. Par exemple, on peut interpréter un léger déclin comme étant un plateau ou comme un déclin moins important qu'un autre comme ce fut

le cas d'un de leurs sujets. D'autre part une analyse suivant le modèle bilinéaire ne peut pas s'appliquer à tous les sujets car on ne retrouve pas chez tous les sujets ce plateau en début d'expérimentation, plateau essentiel à toute analyse bilinéaire. Les résultats montrent qu'il y avait bel et bien déclin dans chacun des groupes mais que le déclin variait énormément d'un sujet à l'autre et que ces variations inter-sujets étaient significatives. Les auteurs rapportent un nombre plus grand de plateaux et des plateaux relativement plus longs ainsi qu'un déclin moins prononcé en général chez le groupe 1, ce qui confirme l'hypothèse arbitraire selon laquelle le groupe 2 serait à un stade plus avancé de la maladie. Haxby *et al.* soulignent que le profil d'évolution de la maladie et la vitesse de déclin de chaque malade sont très différents d'un cas à l'autre sauf si les patients montrent l'existence d'un plateau, auquel cas l'évolution de la maladie est homogène. Le test MMSE n'a montré aucune différence entre les deux groupes. Par contre, les résultats individuels des sujets obtenus à cette épreuve ont été trop hétérogènes pour offrir la possibilité de faire une prédiction sur l'évolution de la maladie pour un sujet donné. Par conséquent, les auteurs ont décidé d'écarter cet instrument de mesure du reste de la recherche. En conclusion, les auteurs affirment que l'évolution de la maladie d'Alzheimer est hétérogène entre les patients mais homogène chez un même patient alors que trois de leurs sujets sont loin de corroborer ces résultats.

Joanette *et al.* (1995) ont également tenté de décrire les profils cognitifs de l'évolution de patients atteints de DTA. Les tests ont porté sur la mémoire, le langage, les praxies et les gnosies. Les auteurs ont effectué un suivi de deux ans sur leurs patients. Ils rapportent des dissociations parmi les évolutions de la maladie entre les sujets et aussi temporellement, chez un même sujet. Les résultats de cette étude montrent qu'il existe des patients atteints de DTA à évolution homogène mais également, dans environ le tiers des cas, des patients à évolution hétérogène, dont les profils de déclin sont uniques.

En somme, les études transversales ne peuvent pas répondre aux questions que posent le caractère évolutif de la DTA. Les études longitudinales réalisées jusqu'à ce jour

ont limité leur temps de suivi à deux, parfois trois années, ce qui est nettement insuffisant lorsque l'on veut comprendre une maladie dégénérative comme la démence de type Alzheimer. De plus, elles ont utilisé comme instruments de mesures des tâches comme le MMSE qui n'étaient pas assez sensibles pour percevoir des différences fines dans les performances des sujets. En outre, certaines études n'ont touché qu'une seule fonction à la fois ce qui ne permet pas de procéder à une analyse entre les domaines cognitifs ou sous-composantes. Par ailleurs, il est primordial de procéder à des études de cas longitudinales sur la base d'une analyse approfondie de plusieurs domaines et sous composantes de la cognition.

Ce mémoire est présenté sous forme d'un article suivi d'une discussion générale. Il rapporte les conclusions d'une étude dont l'objectif est de réaliser une description exhaustive des profils d'involution de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer suivis longitudinalement sur une période d'au moins trois ans. Cette étude comporte deux types d'analyse descriptives. Le premier permet d'effectuer des comparaisons transversales et longitudinales en comparant les performances des sujets à différents niveaux, global, par domaine et par tâche. Le deuxième permet de répondre à la question que pose la présence de l'hétérogénéité entre sujets atteints de DTA, c'est-à-dire qu'elle peut déterminer si l'hétérogénéité constatée chez les sujets n'est qu'un artefact dû à la différence de phase des sujets ou si elle est une caractéristique de la DTA.

**Étude longitudinale de l'évolution des fonctions cognitives dans les démences
de type Alzheimer**

É. Lepage^{1,2}, F. Giroux¹, B. Ska^{1,3} et Y. Joannette^{1,3}.

¹ Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

² Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada

³ École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Canada

soumis à la Revue de Neuropsychologie

2000

Résumé de l'article

Peu d'études portant sur la démence de type Alzheimer (DTA) sont de type longitudinal. Ces quelques études témoignent souvent d'insuffisances méthodologiques importantes. Cette étude se propose de procéder à une analyse longitudinale de l'évolution des fonctions cognitives dans la DTA, soit la mémoire, le langage, les gnosies et les praxies. Sept sujets atteints d'une DTA ont réalisé une batterie de quatorze tâches couvrant les quatre domaines évalués pendant au moins trois ans et demi à raison d'une évaluation tous les six mois. Deux types d'analyse ont été effectués : (a) une analyse des performances se composant d'analyses globale, par domaine et par tâche et (b) une analyse du décours temporel ajusté. Ces analyses montrent que l'évolution d'une DTA est hétérogène relativement à trois dimensions, entre les sujets et chez un même sujet transversalement et longitudinalement. Cette hétérogénéité est particulièrement perceptible au niveau de l'analyse par tâche et est masquée au niveau des analyses par domaine ou globale.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, évolution, hétérogénéité, étude longitudinale

Key words : Alzheimer's disease, evolution, heterogeneity, longitudinal study

Abstract

Few studies on Alzheimer's disease (AD) are longitudinal. These studies often show important methodological inadequacies. This study intends to proceed to a longitudinal study of cognitive functions' evolution in AD, that is to say memory, language, gnosia and praxy. Seven AD subjects fulfilled a fourteen-task battery covering the four domains evaluated for at least three years and a half at the rate of one evaluation every six months. Two types of analysis have been made, (a) a performance analysis consisting of global, per domain and per task analysis and (b) a declined temporal adjusted analysis. These analyses show that AD's evolution is heterogeneous regarding three dimensions: between subjects and intra subjects transversally and longitudinally. This heterogeneity is particularly perceptible at per task analysis level and is hidden at per domain and global analyses level.

La démence de type Alzheimer (DTA) est la première forme de démence chez les aînés au Canada. De nombreuses études ont été effectuées afin de cerner le profil d'évolution des atteintes cognitives (e.g., mémoire, langage, fonctions exécutives) de la maladie pour tenter d'en prédire le développement, la durée et l'issue. La grande majorité de ces études repose sur une approche dite transversale, c'est à dire limitée à une évaluation dans le temps. Toutefois, l'approche transversale ne permet pas de vraiment décrire l'évolution dans le temps des manifestations de la DTA. Elle ne permet que de procéder à des comparaisons inter-sujets et encore, dans la mesure où les sujets sont présumés être à des stades strictement équivalents de l'évolution de la maladie. Or, il n'en est habituellement jamais ainsi. Une façon de palier à ce problème est d'avoir recours à une approche longitudinale, c'est à dire reposant sur plusieurs évaluations dans le temps d'un même sujet. Une telle approche permet des comparaisons intra-sujet et une appréciation de leur évolution dans le temps. Des quelques études longitudinales effectuées auprès d'individus avec DTA, il ressort la présence d'une certaine hétérogénéité dans le cours de l'évolution des manifestations neuropsychologiques dans la DTA. Toutefois, ces études comportent presque toutes de grandes lacunes qui limitent leur portée.

La plupart des études longitudinales sont plutôt limitées dans le temps. Les études couvrent rarement une période de plus de deux ans (Martin et Brouwers, 1986 ; Rebok, Brandt *et al.*, 1990 ; Burns, Jacoby *et al.*, 1991). Or, l'évolution de la DTA peut se faire sur plus d'une dizaine d'années. De plus, un suivi sur deux années ne permet que cinq observations dans le temps en respectant un délai d'au moins six mois entre chacune des évaluations en raison d'un possible effet d'apprentissage. En fait, certains travaux ne reposent que sur un suivi annuel sur deux années (Salmon, Leon *et al.* 1990), ce qui est nettement insuffisant pour toute conclusion sur l'évolution de la DTA. Par conséquent, et en dépit du défi posé, il est important que l'observation de l'évolution des atteintes cognitives se déroule sur la plus longue période possible.

Un autre problème des études longitudinales rapportées dans la littérature tient au caractère limité de l'évaluation. Ainsi, certaines études n'ont utilisé qu'une ou deux tâches cognitives, ce qui est nettement insuffisant pour une appréciation de la cognition dans son ensemble. En particulier, certains travaux se sont limités à l'étude du langage (Strain, Patterson *et al.*, 1998 ; Thomas-Anthérion *et al.*, 1998). D'autres travaux ont porté leur

attention sur la seule dimension mémoire (Ergis, Van der Linden *et al.*, 1994). Ces études ne permettent donc pas de répondre à la question d'une possible d'hétérogénéité entre différents domaines cognitifs chez un même sujet. Un autre problème majeur inhérent à quelques-unes de ces études est l'utilisation d'instruments de mesure qui ne sont pas assez sensibles pour percevoir des changements dans la cognition des sujets testés (Strain, Patterson *et al.*, 1998 ; Salmon, Leon *et al.*, 1990). Plusieurs travaux utilisent des tests de dépistage du type « Mini Mental State Examination » (MMSE ; Folstein, M.F. *et al.*, 1975) qui ne permettent évidemment pas d'apprécier convenablement les différentes dimensions du fonctionnement cognitif et de son évolution dans le temps

Dans plusieurs études, la nature du devis expérimental pose problème si l'on s'intéresse à d'éventuelles différences d'évolution des troubles de la cognition en fonction des sujets. En effet, quelques auteurs regroupent les performances de leurs sujets DTA afin de comparer la moyenne des performances ainsi observées à celles d'un groupe de sujets normaux (Strain, Patterson *et al.*, 1998 ; Thomas-Anthérion *et al.*, 1998 ; Ergis, Van der Linden *et al.*, 1994 ; Burns, Jacoby *et al.*, 1991). Un tel devis expérimental ne tient pas compte de l'hétérogénéité suspectée entre les sujets et génère un profil-type artéfactuel résultant des profils d'évolution de chacun des sujets.

Les modèles d'analyse longitudinale des performances posent un défi supplémentaire à ces travaux. Certains chercheurs ont introduit des méthodes d'analyse longitudinales novatrices. Toutefois, certaines de ces méthodes sont difficilement applicables à tous les cas possibles d'évolution. Le modèle bilinéaire (Haxby, Raffaele *et al.*, 1992), par exemple, est une méthode d'analyse reconnue et reprise par nombre d'auteurs. Toutefois, pour s'appliquer, le modèle nécessite que le profil d'évolution de la maladie du sujet contienne un plateau – dont on note la longueur comme premier indice d'évolution - puis un déclin le plus homogène possible – dont on calcule le ratio points perdus/temps. Ces deux indices informent sur l'évolution du patient dans le temps. Cependant, plusieurs des individus avec DTA ne présentent pas de plateaux et les ratios masquent une grande partie de l'hétérogénéité qui peut se trouver au cours du déclin cognitif du sujet. Par conséquent, le recours à cette méthode d'analyse risque d'induire une sélection des cas à l'étude en faveur d'un certain profil type d'évolution, dissimulant ainsi une bonne partie de la réalité.

Finalement, les sujets « possiblement » atteints de la DTA ne sont que très rarement inclus dans les études portant sur la DTA comme Burns, Jacoby *et al.* l'ont rapporté en 1991. Souvent, les études ne comportent que les sujets présentant une DTA probable, selon les critères du NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984), par exemple. Pourtant, en excluant des études les individus avec DTA « possible » selon les mêmes critères, la richesse des informations reliées au début de la maladie et à son évolution vers une démence confirmée risque d'être perdue. En effet, plusieurs des individus avec DTA possible représentent la forme intermédiaire entre la normalité d'une part, et les individus avec DTA probable d'autre part. À ce titre, étudier leur évolution est aussi indispensable sinon plus que d'étudier l'évolution des sujets « probablement » atteints car une telle recherche revêt un caractère prédictif de la maladie pour ceux qui ne sont pas encore confirmés.

À la lumière de cette brève revue de la littérature, il ressort que de nombreuses études se sont penchées sur l'évolution dans le temps des manifestations neuropsychologiques dans la DTA mais que la plupart d'entre elles comportent des lacunes conceptuelles ou méthodologiques importantes. La présente étude exploratoire vise à combler plusieurs de ces lacunes en proposant un suivi longitudinal d'individus avec DTA possible et probable reposant sur une étude de cas multiple répartie sur 3 à 4,5 années de suivi. Le suivi neuropsychologique permet l'appréciation des principaux domaines de la cognition (la mémoire, le langage et les habiletés gnosiques et praxiques) et ce, à tous les six mois. Le caractère exploratoire de cette étude s'exprime entre autre par les méthodes d'analyse limitées à une approche descriptive. Toutefois, les faits ainsi décrits permettront d'orienter les travaux futurs devant s'attaquer à cette difficile question.

Méthodologie

1. Sujets :

Ce travail porte sur les performances cognitives de sept sujets (4 femmes et 3 hommes) tous atteints de la maladie d'Alzheimer cliniquement diagnostiquée selon les critères du NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman *et al.*, 1984). Ces patients ont été suivis à raison d'une rencontre tous les six mois, tant que les évaluations ont été possibles. Tous les sujets ont été évalués à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. Les sujets sont âgés en moyenne de 60 ans, les âges s'étalant de 52 à 74 ans. La moyenne de scolarité des sujets est de 10 ans avec un intervalle de 7 à 15 ans.

Les résultats de chacun des sujets atteints de démence de type Alzheimer sont comparés à la moyenne obtenue par un groupe de sujets contrôles équivalents en âge et en scolarité. Le nombre de sujets composant ces groupes contrôles varie de 7 à 23 avec une moyenne de 15 sujets par groupe.

2. Protocole expérimental :

Le protocole expérimental utilisé dans cette étude est le PENO (Joanette, Ska, Poissant *et al.*, 1995). Il permet d'évaluer les principales composantes et sous-composantes de la cognition et a été conçu spécifiquement pour documenter les troubles occasionnés par une démence de type Alzheimer. La durée de passation de cette batterie de tests est d'environ trois heures trente. Le PENO se compose de 18 tâches regroupées en quatre domaines cognitifs : mémoire, langage, gnosis et praxies. Quatorze tâches parmi ces dix-huit sont analysées dans la présente étude. Quatre tâches sont écartées parce que les caractéristiques de leur cotation sont incompatibles avec les types d'analyse effectués. Les tâches retenues sont présentées par domaine au tableau I.

Tableau I. Répartition des tâches selon les domaines cognitifs (entre parenthèses : le score maximal possible à cette tâche ; en gras : l'abréviation du nom de la tâche).

<i>Domaines cognitifs</i>	tâches			
<i>Mémoire</i>	Mémoire logique immédiate - MLI (max. : 23)	Reproduction visuelle - RV (max. : 15)	Rappel indicé - RI (max. : 20)	
<i>Langage</i>	Compréhension orale - CO (max. : 47)	Dénomination (max. : 31)	Évocation lexicale et sémantique - ÉLS (pas de maximum)	Discours (max. : 57)
<i>Gnosies</i>	Discrimination visuelle - DV (max. : 10)	Appariement visuel sémantique - AVS (max. : 20)	Jugement d'orientation de lignes - JOL (max. : 15)	Test des cloches (max. : 35)
<i>Praxies</i>	Pantomimes et gestes arbitraires - GP (max. : 70)	Dessins de forme géométrique - dessins (max. : 84)	Copie de la figure de Rey - CFR (max. : 36)	

Table I. Distribution of tasks according to cognitive function allowance (between brackets : maximum score possible of the task ; in bold : the abbreviated name of the task).

3. Procédure :

Chaque sujet est évalué au moins sept fois à raison d'une évaluation tous les six mois. Le suivi le plus court est donc de 3 ans et demi; le suivi le plus long correspond à 5 ans et comprend 10 évaluations. Les sujets doivent réaliser toutes les tâches lors de chacune des évaluations. Chaque évaluation est répartie en deux ou trois rencontres à raison d'une rencontre par jour. Le nombre de rencontres dépend de la fatigue que ressent le sujet et est ajusté en conséquence.

Analyses statistiques :

Deux types d'analyse descriptive sont effectuées sur les performances des sujets. La première analyse s'applique aux scores globaux, aux scores des domaines cognitifs et aux scores de chacune des tâches. La seconde est l'analyse du décours temporel ajusté qui touche les rangs de sévérité des atteintes de chaque sujet.

a) Analyses des performances :

Par tâches

Étant donné que les scores maximum varient d'une tâche à l'autre, les performances de chaque sujet, pour chaque tâche, et à chacune des entrevues, sont transformées en pourcentages. Ces scores-performances sont représentés sous forme d'histogrammes en groupant dans le même graphique les tâches qui ont rapport au même domaine cognitif.

Dans les histogrammes apparaissent des lignes de seuils correspondant à (a) la moyenne, (b) 2 écart-type sous la moyenne et (c) 3 écart-type sous la moyenne d'un groupe de sujets normaux équivalents en âge et en scolarité avec le sujet en question. L'analyse descriptive par tâche cognitive découle de la représentation de ces histogrammes.

Par domaines

Les performances de chaque sujet sont transformées en cotes z par rapport aux performances du groupe de sujets normaux contrôles correspondant à ce sujet, et ce pour chacune des entrevues et pour chacune des tâches. Ensuite, la moyenne des cotes z des tâches qui composent le domaine cognitif en question est calculée afin d'obtenir un score par domaine pour un sujet.

Pour chaque sujet, ces scores sont présentés sous forme de courbes sur un graphique, à raison de quatre courbes par graphique. L'analyse descriptive par domaine cognitif découle de la représentation de ces graphiques.

Score global

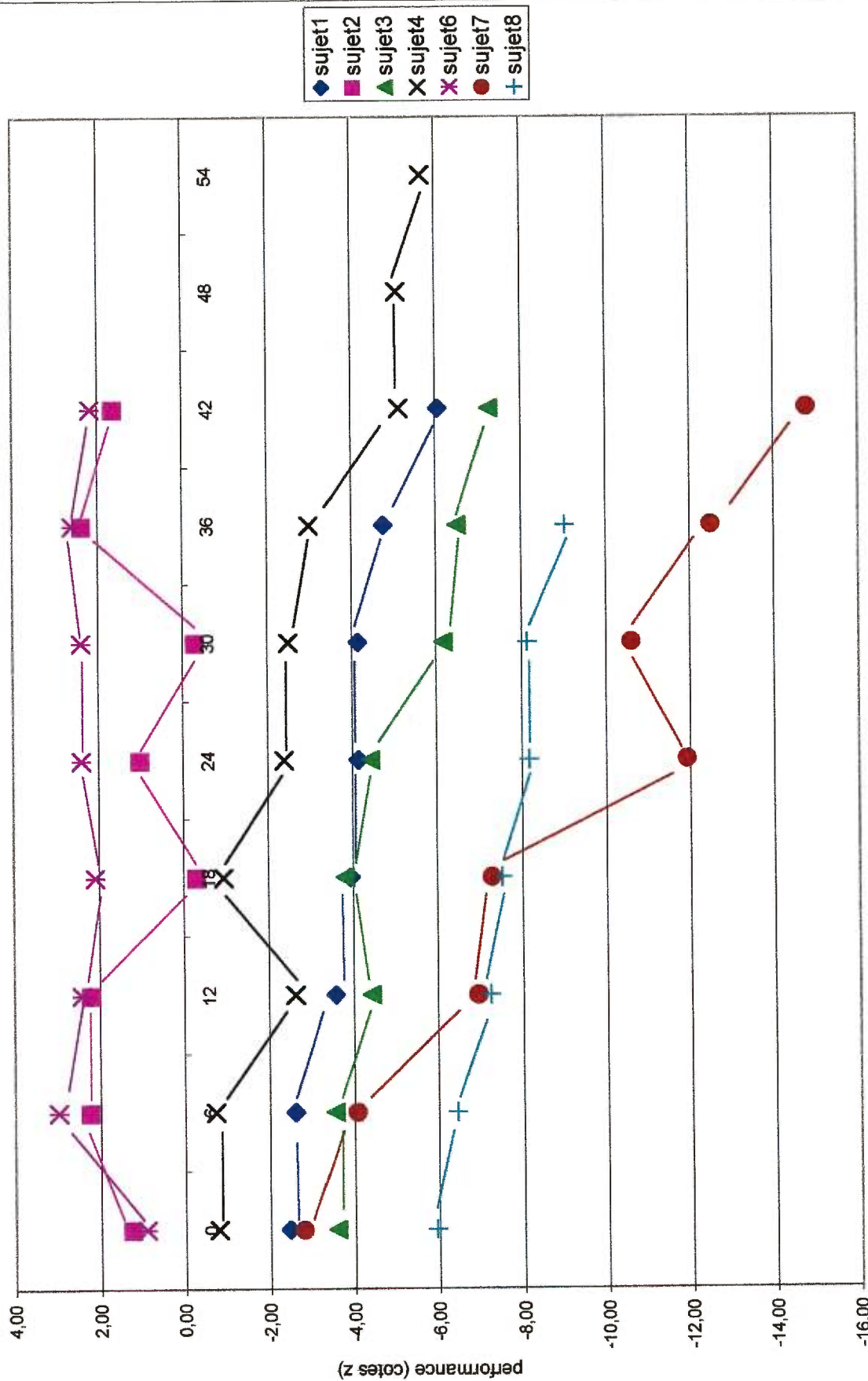
Une nouvelle moyenne des quatre scores par domaine est calculée afin de constituer un seul score global par entrevue par sujet. Ces scores globaux sont transposés sur un graphique sous forme de courbe. L'analyse descriptive par score global découle de la représentation de ce graphique.

b) Analyse du décours temporel ajusté

Les sujets n'ont pas tous subi la première évaluation neuropsychologique au même moment d'évolution de leur maladie. Afin de tenir compte de ceci, la performance de chaque sujet est classée en ordre décroissant, et ce pour chacune des tâches. Il s'ensuit un décalage dans le temps des performances des sujets. Le critère de classification est la meilleure performance produite par

le sujet au cours de l'étude. C'est cette performance optimale qui détermine le rang d'un sujet par rapport à un autre. En effet, un sujet A obtenant un meilleur score qu'un autre sujet B peut théoriquement être considéré comme atteint par une DTA depuis moins longtemps que B et ainsi être placé comme ayant été évalué avant B. Cet ajustement permet de prendre en compte le niveau relatif des atteintes initiales pour l'évaluation de la progression de la maladie.

Figure 1: Graphique des performances globales



intervalle de temps (mois)

performance (cotes z)

Présentation et analyse des résultats

1. Analyses des performances

La présentation des résultats débute par l'analyse du score global. Suivent les résultats par domaines cognitifs et enfin, les résultats de chacune des tâches. Trois niveaux d'analyse sont considérés à chaque fois, les comparaisons intra-sujet qui comparent le sujet à lui-même de façon transversale, les comparaisons temporelles qui comparent les profils d'évolution des sujets par rapport à eux-mêmes et les comparaisons inter-sujets qui comparent les sujets et les profils d'évolution entre eux.

a) Analyse globale :

L'analyse globale compare les performances globales en cotes z des sujets évalués, domaines moyennés. Deux comparaisons sont possibles, les comparaisons temporelles, qui comparent les performances d'un même sujet dans le temps et les comparaisons entre les sujets, de leurs performances respectives et de leurs profils d'évolution.

Le graphique des scores globaux (figure1) montre que la grande majorité des performances des sujets décline invariablement au cours du temps. Seules les performances des sujets S2 et S6 semblent relativement constantes tout le long de l'étude.

Comparaisons temporelles :

Les résultats indiquent qu'il existe des sujets dont le profil d'évolution de la maladie est régulier, comme S1, S2, S6 et S8 et d'autres dont le profil est plutôt irrégulier, comme chez S3, S4 et S7 par exemple. Un profil régulier correspond à un profil de déclin continu, sans plateau et sans véritable cassure au cours de son évolution (S8) ; au contraire, un profil irrégulier correspond à un profil comprenant un plateau, une accélération ou un ralentissement du déclin, voire une amélioration (S7). La différence entre les deux types de déclin ne dépend pas de la performance de départ de l'étude.

Les profils d'évolution appartenant au type irrégulier sont tous différents les uns des autres. Les plateaux ne sont pas de même durée, ne surviennent pas aux mêmes moments et sont indépendants du niveau de performance atteint par le sujet au moment où ils surviennent.

Comparaisons inter-sujets

Les performances cognitives initiales des sujets ne sont pas équivalentes. Il existe des différences substantielles entre les performances des sujets. Cette absence d'homogénéité pourrait toutefois traduire la possibilité que les sujets sont tout simplement à des phases différentes de la DTA.

De plus, l'écart entre les cotes z des performances entre les sujets s'agrandit de plus en plus au fur et à mesure que le temps passe. En effet, les performances de certains sujets restent stables ou encore déclinent peu tandis que d'autres chutent plus rapidement. Cette différence de profils de déclin ne peut s'expliquer par le fait que les sujets sont à des stades particuliers de la DTA car ils ne dépendent pas de la performance initiale du sujet. S1 et S7, par exemple, donnent la même performance globale initiale. Cependant, les performances de S7 chutent très rapidement, contrairement à celles de S1 qui déclinent graduellement, ce qui fait que l'écart entre les performances des sujets se creuse.

Le degré d'irrégularité est variable d'un sujet à un autre. S7 présente la plus grande hétérogénéité ; S3 beaucoup moins. L'évolution de S7 correspond à des déclin, une chute, un plateau de 6 mois et une légère amélioration. Tout cela en passant d'une cote z de -2,5 à une cote z de -15 en trois ans et demi.

En outre, les profils d'évolution des sujets sont différents les uns des autres mais il est possible de grouper les sujets selon la forme de leur profil d'évolution. Ainsi, S2 et S6, dont les performances restent stables, forment un premier sous-groupe ; S3 et S4 dont les performances présentent un plateau puis un déclin forment un deuxième sous-groupe ; S1, S7 et S8, qui déclinent tout le long de l'étude, se retrouvent dans un troisième sous-groupe. Ces sous-groupes ne peuvent être différenciés à partir des performances initiales des sujets qui les composent. En effet, S7 et S3 obtiennent la même cote z globale à l'origine de l'étude, à la limite de l'équivalence avec les sujets contrôles, alors qu'ils appartiennent à deux sous-groupes d'évolution différents.

Ainsi, les performances des sujets sont différentes les unes des autres. Il y a hétérogénéité entre les sujets au niveau d'analyse globale.

Figure 2: Graphique des performances par domain - S1

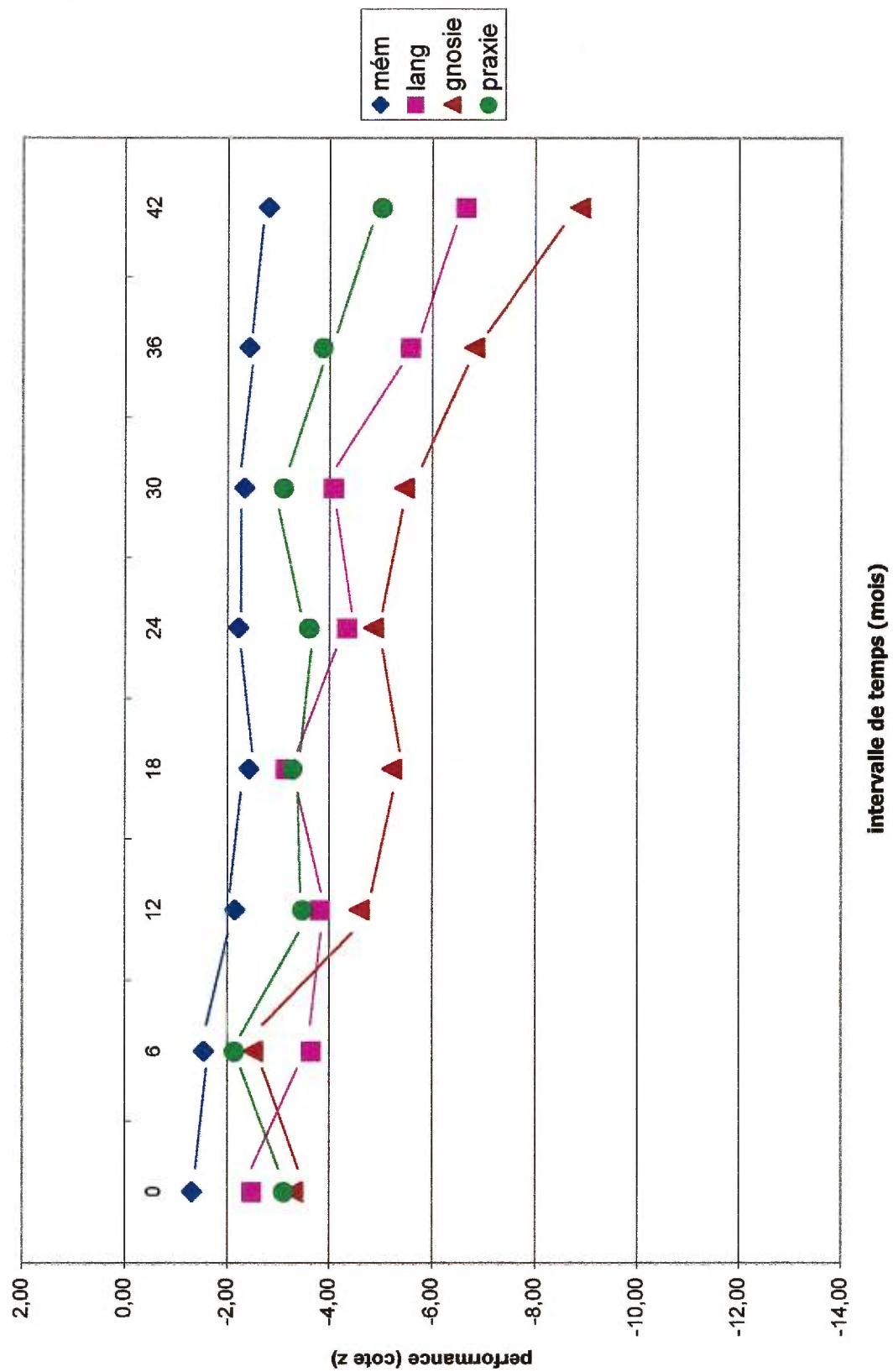


Figure 3: Graphique des performances par domain - S2

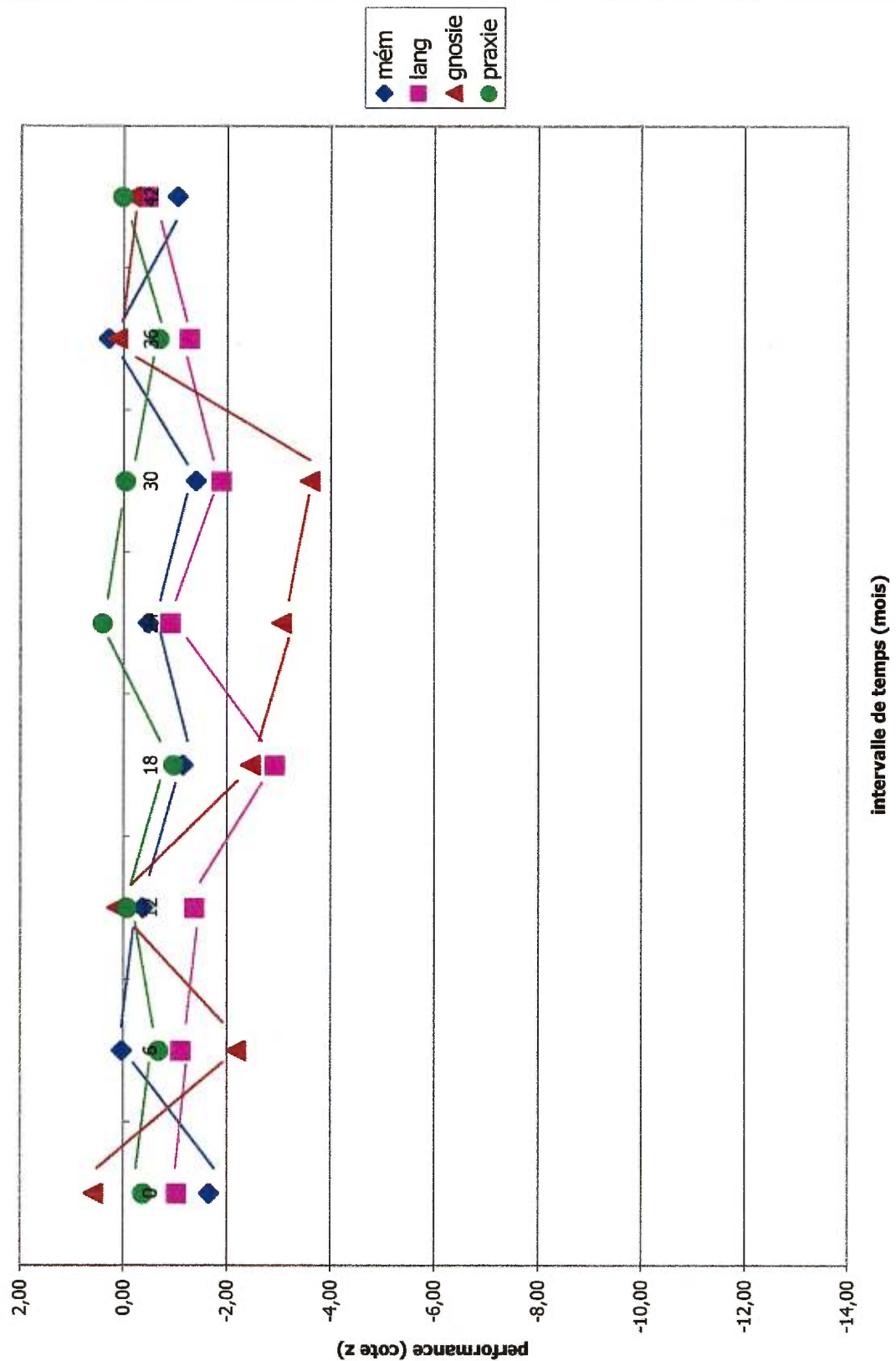


Figure 4: Graphique des performances par domain - S3

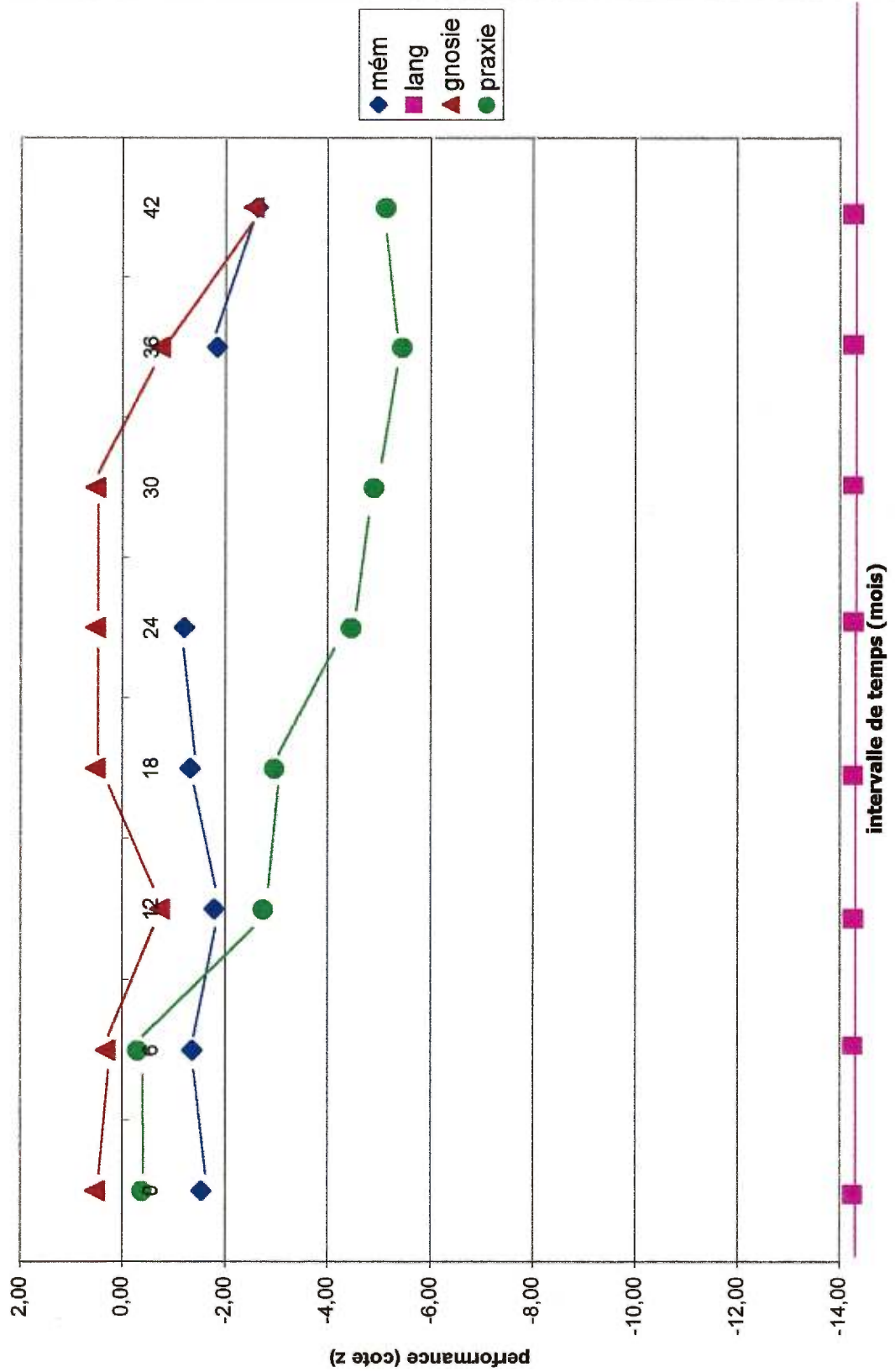
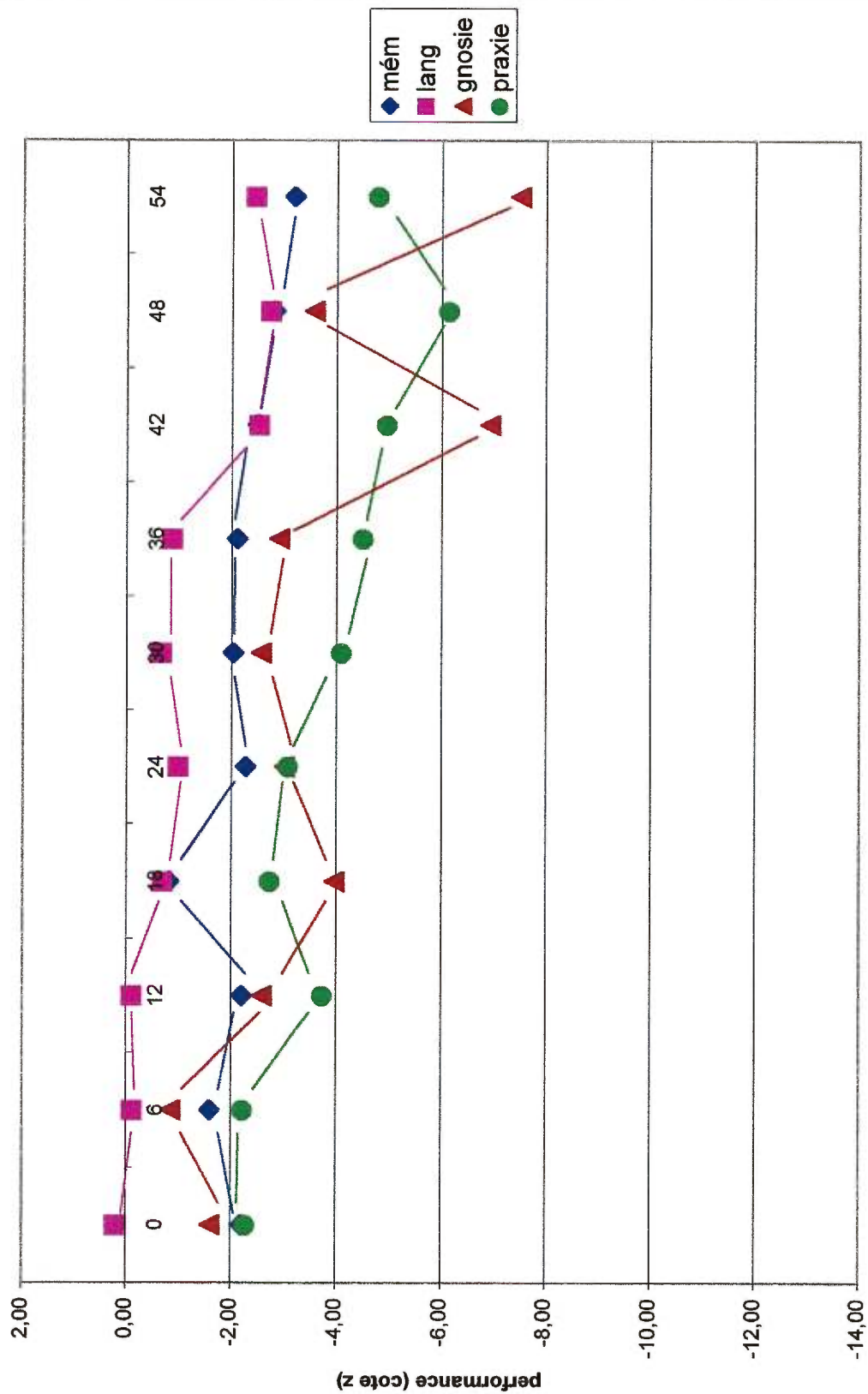
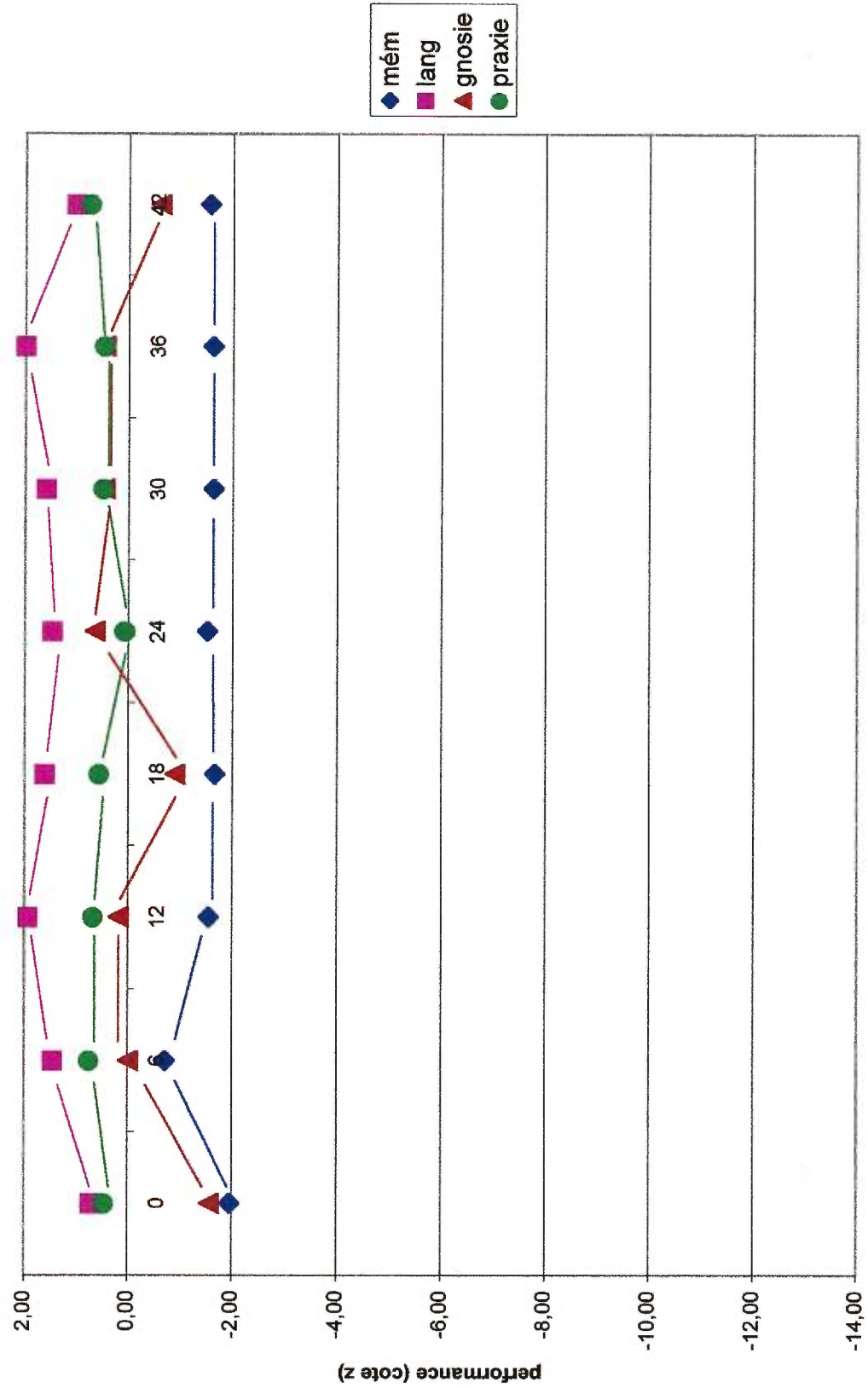


Figure 5: Graphique des performances par domain - S4



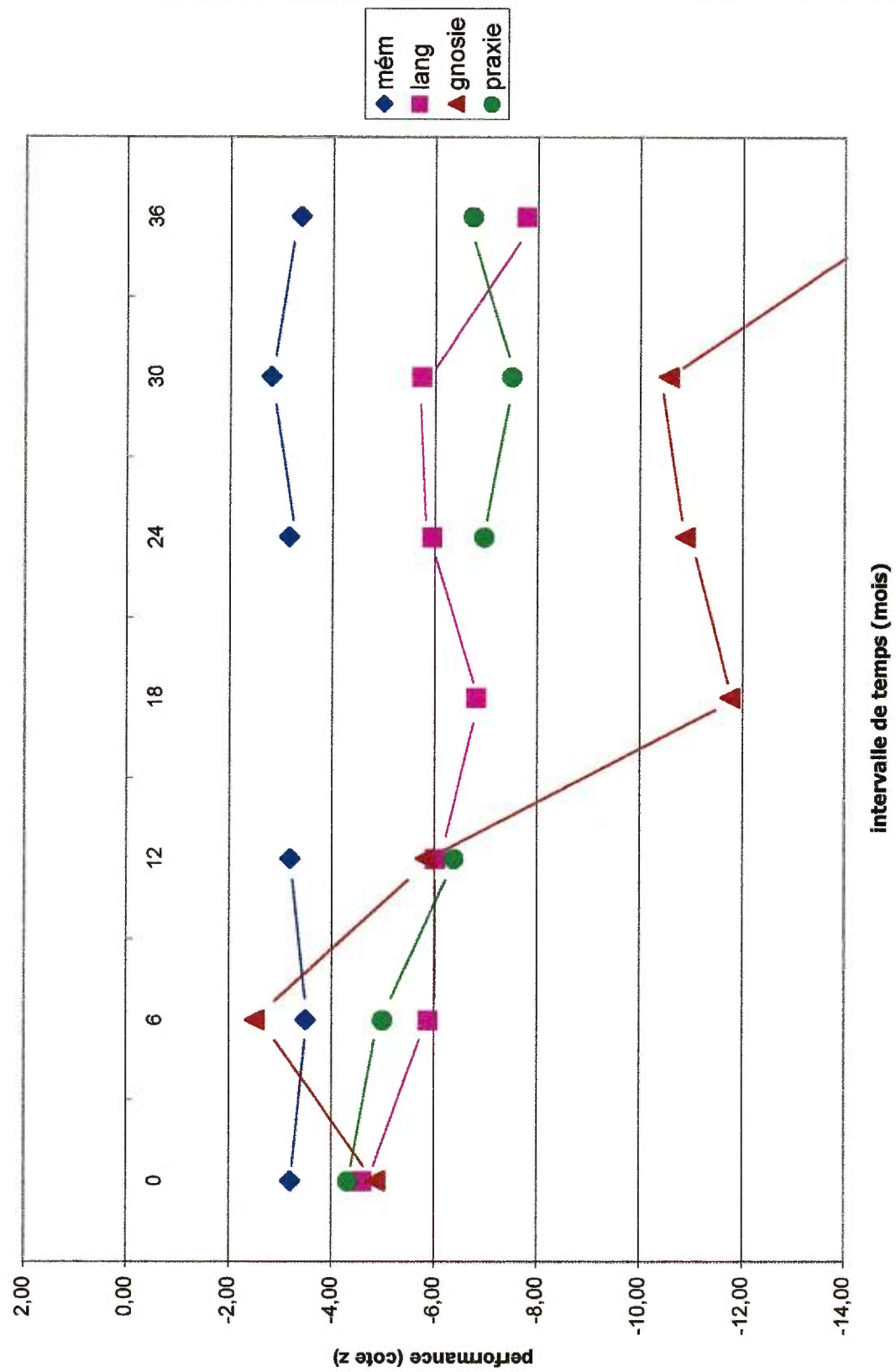
intervalle de temps (mois)

Figure 6: Graphique des performances par domain - S6



intervalle de temps (mois)

Figure 8: Graphique des performances par domain - S8



b) Analyse par domaine :

L'analyse par domaine compare les performances en cotes z des sujets, selon chaque domaine cognitif évalué, soit mémoire, langage, gnosies et praxies. Trois comparaisons sont rapportées : les comparaisons intra-sujet qui comparent entre elles les performances des différents domaines cognitifs évalués chez un même sujet, les comparaisons temporelles, qui comparent les performances d'un même sujet à différents moments dans le temps et les comparaisons inter-sujets qui comparent les performances et les profils d'évolution des sujets entre eux.

Les performances présentées dans les graphiques par domaines (figures 2 à 8) sont celles dont les moyennes ont servi à former le score global. Les performances de la grande majorité des sujets déclinent avec le temps comme le montre l'analyse globale. De plus, des différences apparaissent entre les sujets et dans le temps chez un même sujet. Toutefois, l'objectif de ce type d'analyse est, entre autre, de comparer les performances de domaines cognitifs différents chez un même sujet à un moment donné, en plus de comparer les performances à l'intérieur d'un même domaine cognitif chez un même sujet et de comparer les sujets entre eux.

Certains sujets, à certains moments n'ont pu effectuer une des tâches de la batterie. Le score de cette évaluation à cette tâche n'a donc pas pu être pris en compte lors du calcul du score par domaine. Étant donné qu'un score par domaine est la moyenne de trois ou quatre tâches, le retrait d'un élément de cette moyenne la rendait fautive. Ainsi, un tel score par domaine tronqué a été retiré du graphique des performances par domaine.

Il convient également de souligner ici une limite potentiellement importante de la stratégie d'analyse retenue. En effet, la méthode d'analyse par domaine offre des résultats qui ne sont pas équivalents pour chacun des domaines étudiés. Ainsi, les scores aux tâches composant le domaine mémoire se caractérisent par une variance beaucoup moins grande que celle associée aux autres domaines évalués, telles les praxies (voir tableau I, p.17). Cette caractéristique a pour conséquence que les scores z calculés pour le domaine mémoire ne peuvent varier au-delà de quelques écart-type sous la normale parce qu'ils n'ont pas la latitude pour le faire : les performances des sujets sont rapidement « planchérisées » à un score de « 0 », déterminant ainsi un effet plancher qui limite la variance. Les tâches utilisées pour évaluer les autres domaines permettent,

quant à eux, l'observation de scores très bas. L'ensemble de ces caractéristiques font en sorte que la comparaison des scores z comporte des limites. Le lecteur devra donc garder en tête cette limite lors de la présentation des résultats, limite qui sera prise en compte dans la discussion.

Comparaisons intra-sujet :

Les performances présentées par les graphiques montrent une hétérogénéité sur le plan quantitatif des niveaux d'atteintes comme chez S1, S3 ou S4. Dans ces cas-ci, certains domaines cognitifs sont particulièrement touchés par rapport aux autres domaines étudiés. Ainsi, chez S3 par exemple, les gnosies et surtout le langage sont assez fortement atteints en comparaison des praxies ou de la mémoire. Les domaines s'étagent selon la gravité de leur atteinte. Chez d'autres sujets, les domaines cognitifs sont touchés de façon équivalente, les atteintes sont homogènes (S2, S7, S8).

Les profils d'évolution de la DTA présentent aussi un certain niveau d'hétérogénéité qualitative comme le montrent les évolutions de S2, S3, S7 et S8. Les profils d'évolution ne suivent pas tous le même patron. Les profils des habiletés cognitives se croisent ; les déclin et les plateaux qu'on peut observer chez un même sujet pour les différents domaines ne se produisent pas toujours au même moment. Les domaines cognitifs ne connaissent pas tous la même évolution.

Quelquefois, l'ordre d'atteinte des domaines cognitifs change avec le temps. Ainsi, chez S8, les gnosies sont mieux préservées que le langage au début de l'étude mais après la troisième rencontre, elles ont chuté et se sont retrouvées bien en deçà des performances langagières et praxiques. En conséquence on assiste à une perte plus marquée des habiletés d'un domaine cognitif en particulier.

Comparaisons temporelles :

La comparaison des performances des sujets dans le temps dans un même domaine cognitif indique que les profils d'atteintes ne sont pas homogènes chez tous les sujets non plus. En effet, S2, S3, S7 et S8 présentent des patrons d'atteintes qui ne sont pas homogènes dans le temps. L'amplitude du déclin des performances des domaines cognitifs n'est pas identique d'une évaluation à une autre au cours de l'étude chez un même sujet. Comme montré lors de l'analyse des performances globales, certains profils présentent des plateaux, des améliorations et différents gradients de gravité de déclin.

Cet état de fait est particulièrement visible chez S7. Au contraire, chez S4, tous les domaines sauf celui desgnosies présentent un déclin continu, homogène.

Comparaisons inter-sujets :

Les sujets ne présentent pas le même degré d'atteinte de leurs domaines cognitifs entre eux. Chez quelques sujets comme S1 et S8, par exemple, le domaine desgnosies est le plus atteint des domaines cognitifs étudiés alors que chez S3, ce domaine est préservé par rapport aux autres domaines. En outre, le domaine du langage n'est pas plus atteint que les autres chez S2, S4 et S6 alors que chez S3 et S7, il se trouve à un niveau critique.

En outre, les sujets ne montrent pas tous les mêmes profils d'évolution de la DTA. Comme l'avait signalé le graphique des scores globaux, certains profils sont continus, d'autres présentent des plateaux et il existe même de légères améliorations. Ainsi, le profil d'évolution des praxies de S2 et de S3 sont très différents même si les deux sujets étaient à un niveau de performance comparable au début de l'étude. Les performances de S2 se sont maintenues tout le long de l'étude alors que celles de S3 ont décliné pendant deux ans pour finalement se stabiliser jusqu'à la fin de l'étude.

Par ailleurs, les graphiques présentent une double dissociation entre l'hétérogénéité qualitative des profils et l'hétérogénéité quantitative des niveaux d'atteintes d'un sujet à un autre. En effet, S1 démontre des profils d'atteintes homogènes (les profils suivent tous le même patron) alors que les niveaux d'atteintes sont hétérogènes (les domaines cognitifs ne sont pas aux mêmes niveaux de détérioration). S2, en revanche, présente le contraire, soit des profils d'atteintes hétérogènes qui s'entrecroisent et des niveaux d'atteintes homogènes, tous les domaines cognitifs sont au même niveau de performance.

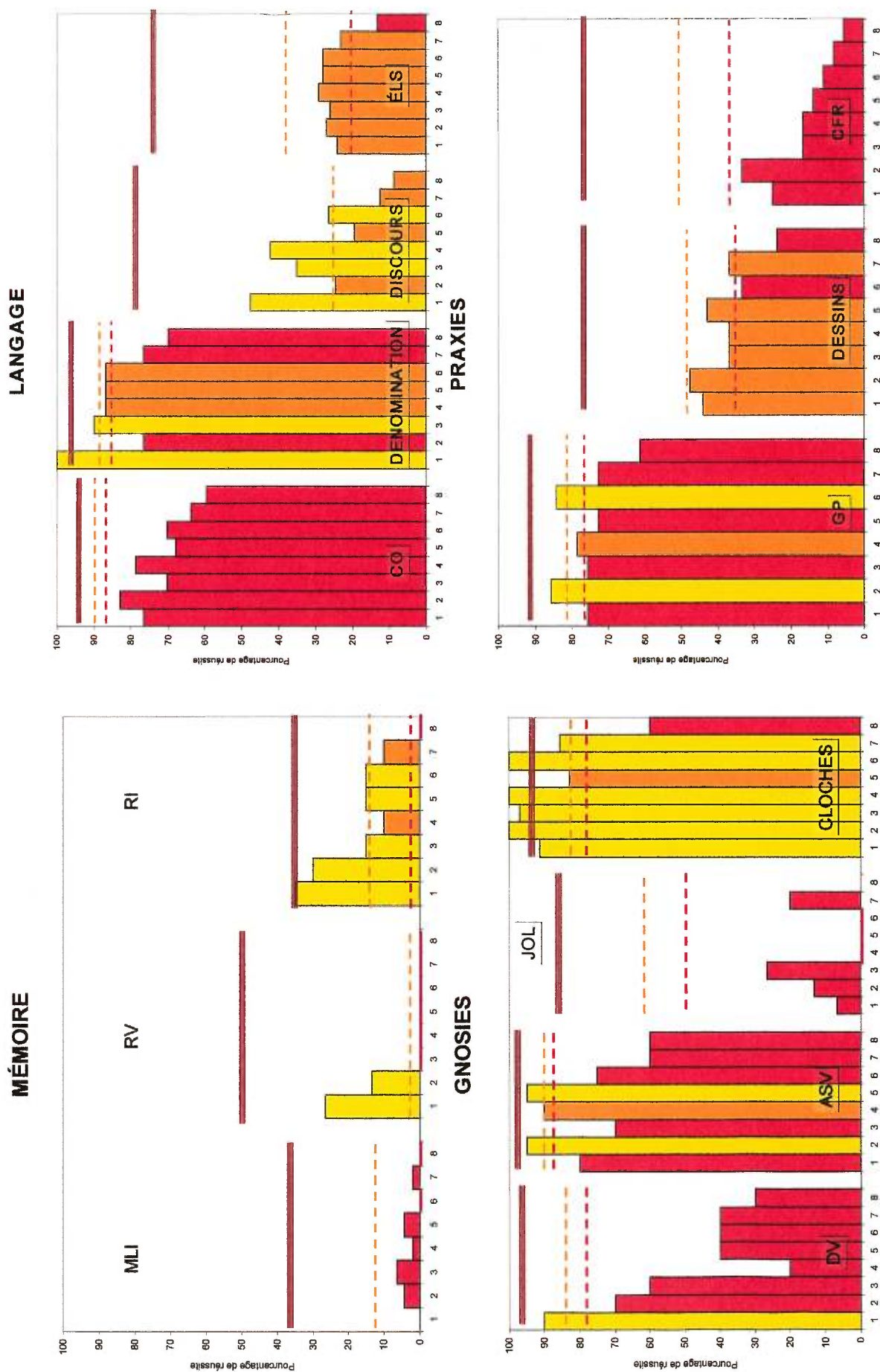
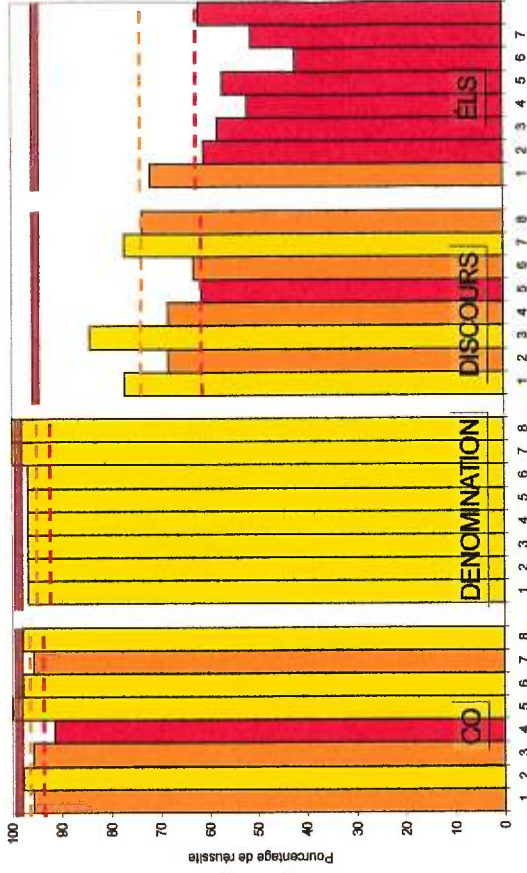
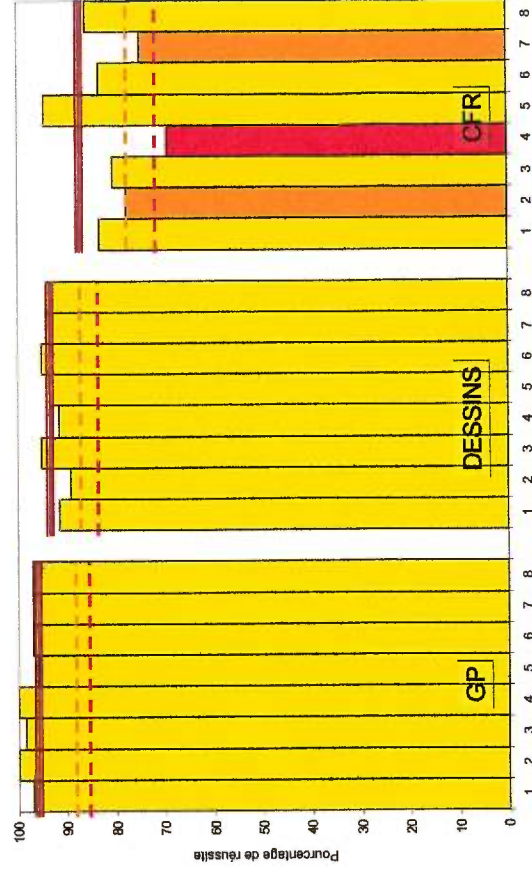


Figure 9 : Histogrammes des performances par tâche – S1

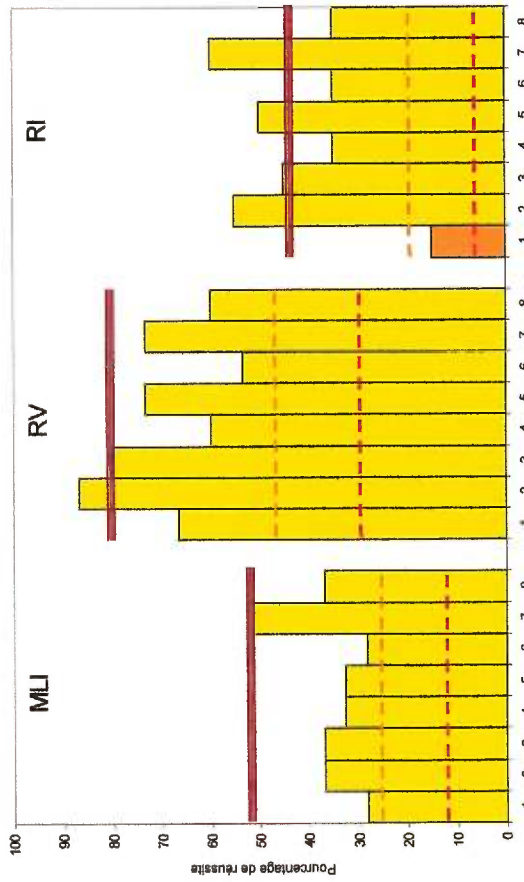
LANGAGE



PRAXIES



MÉMOIRE



GNOSIES

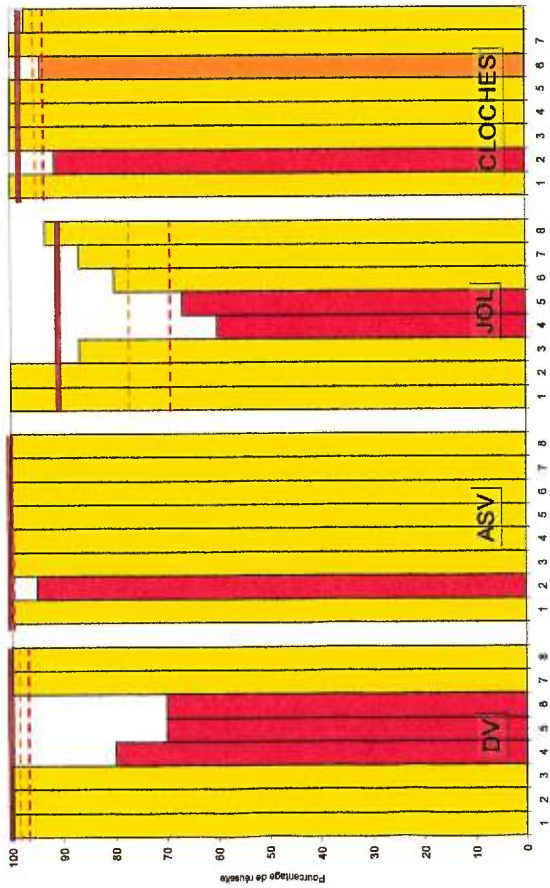


Figure 10 : Histogrammes des performances par tâche – S2

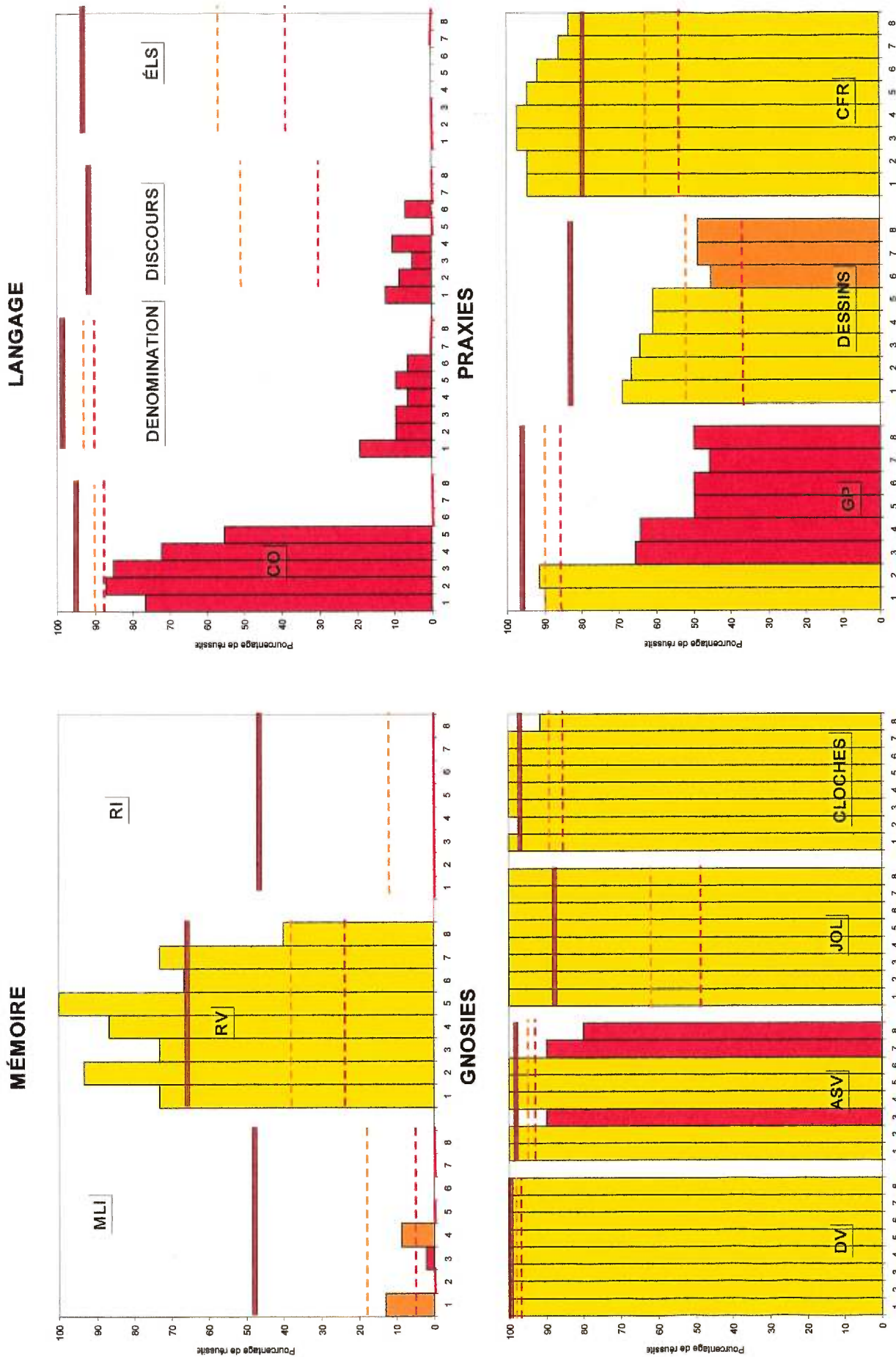


Figure 11 : Histogrammes des performances par tâche – S3

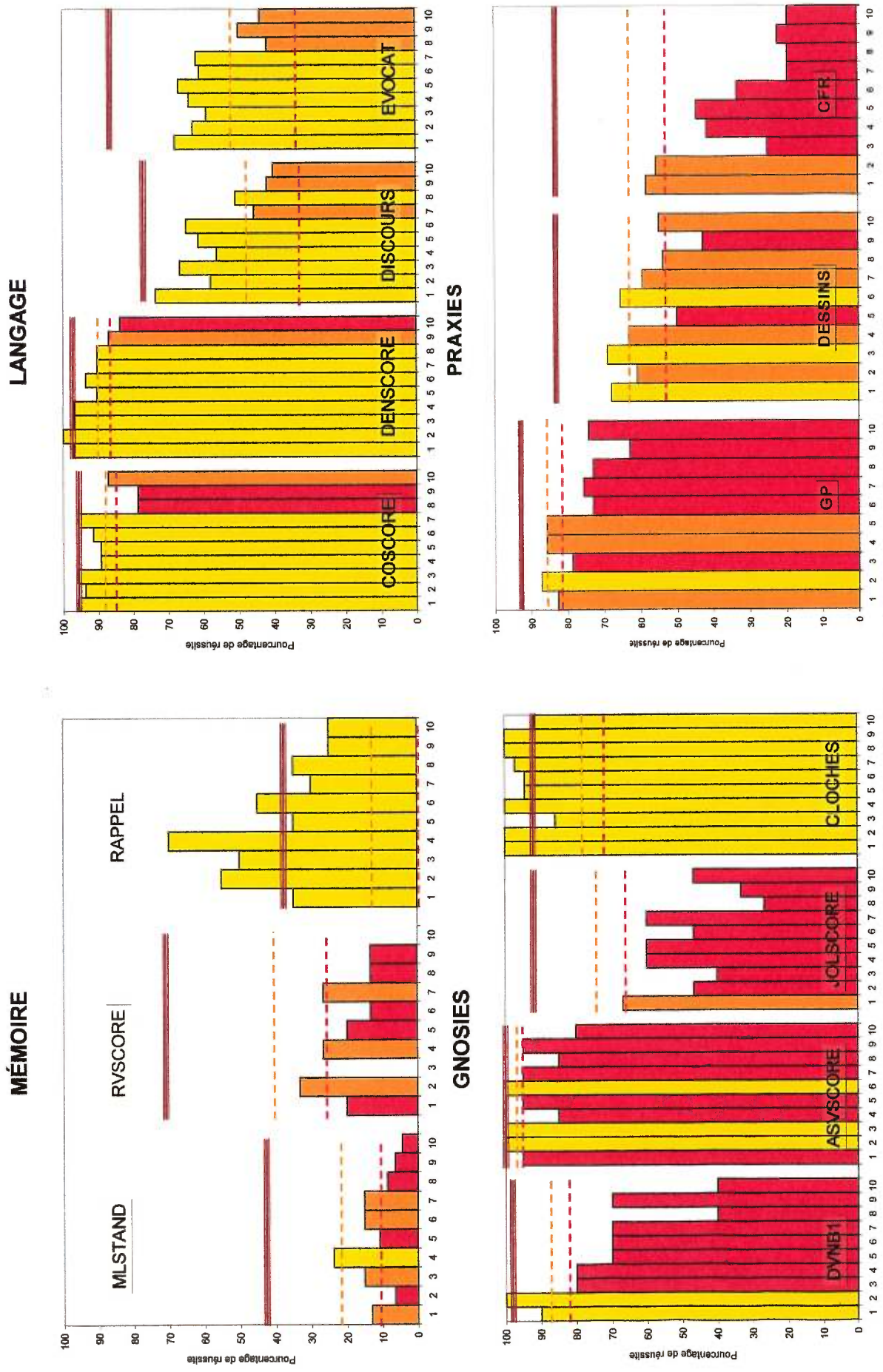
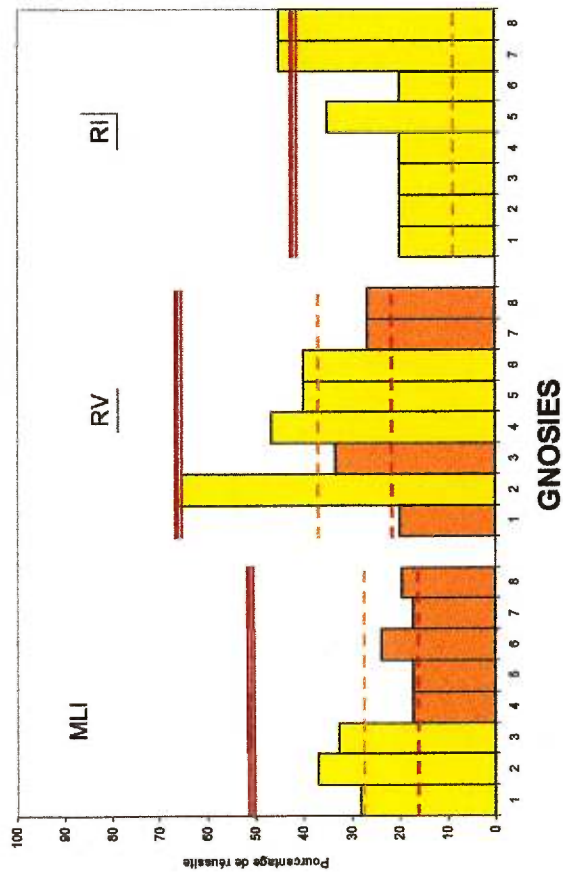
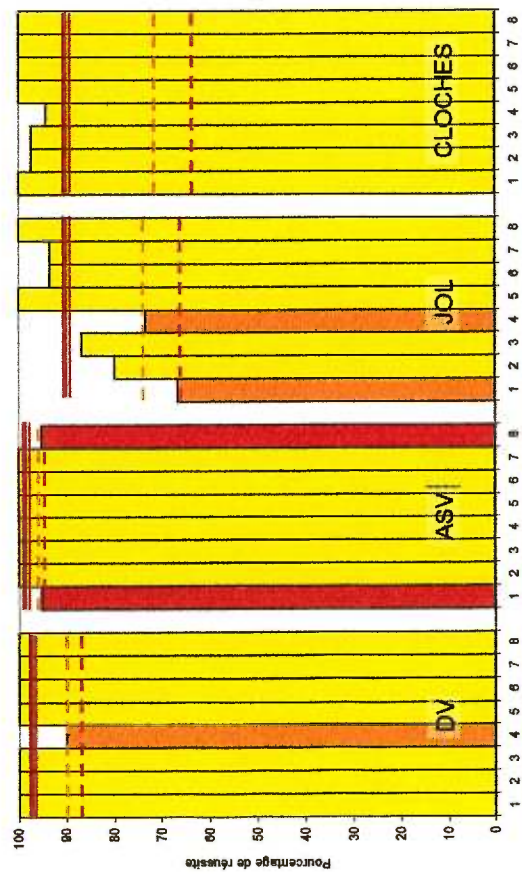


Figure 12 : Histogrammes des performances par tâche – S4

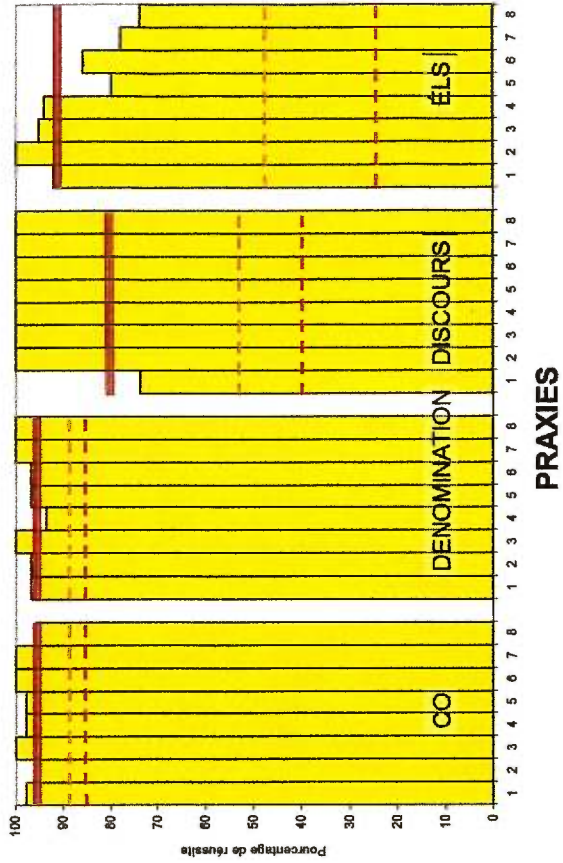
MÉMOIRE



GNOSIES



LANGAGE



PRAXIES

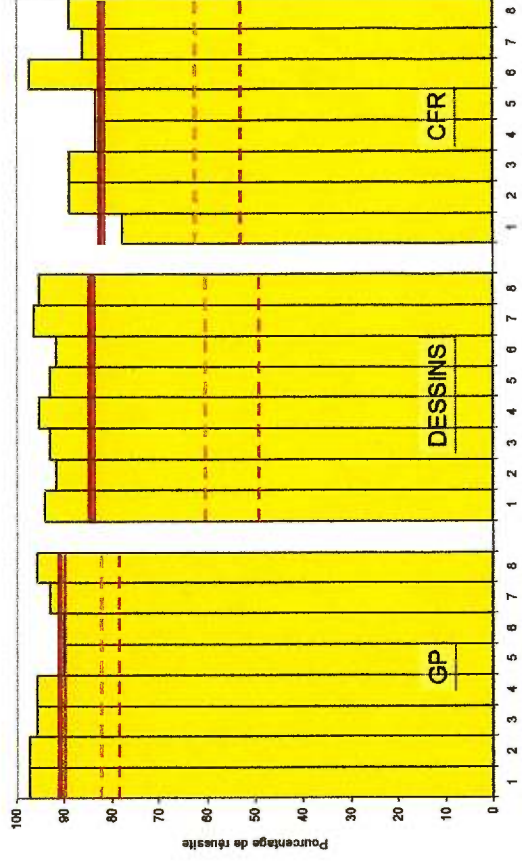
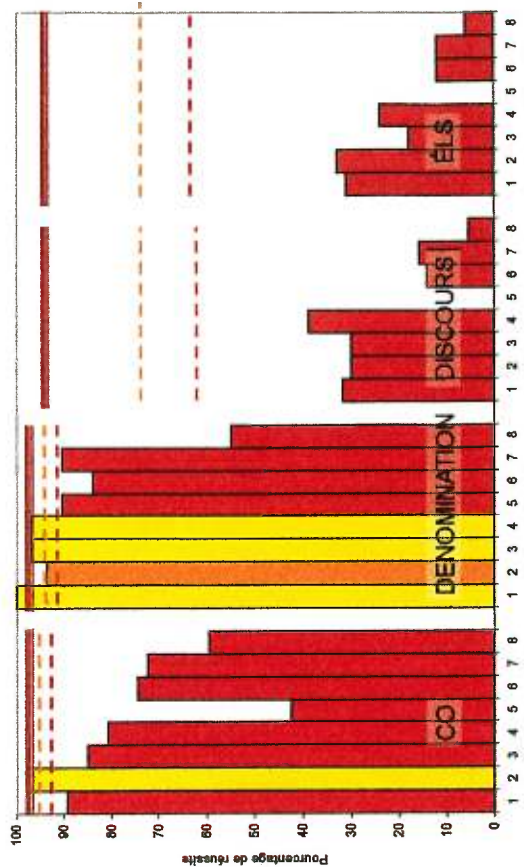
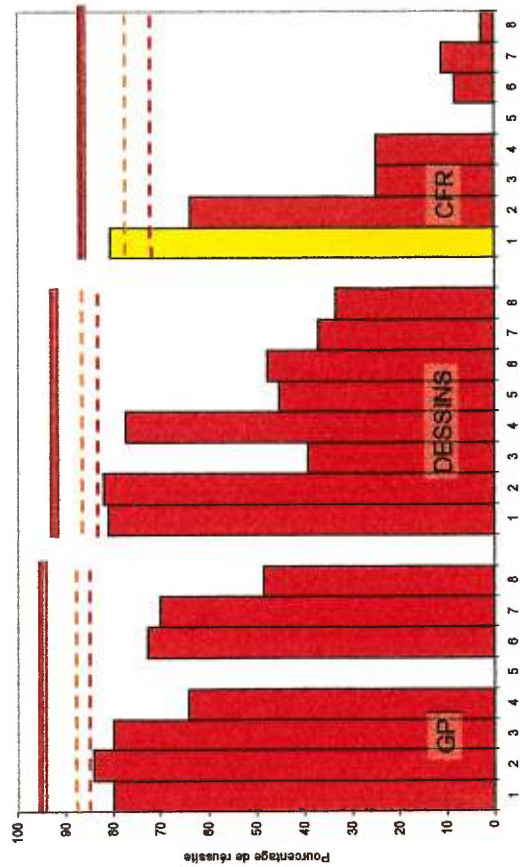


Figure 13 : Histogrammes des performances par tâche – S6

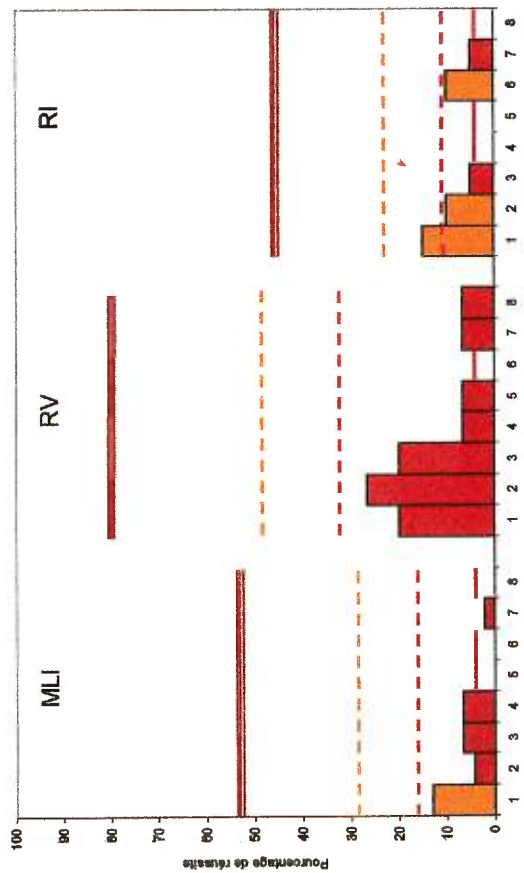
LANGAGE



PRAXIES



MÉMOIRE



GNOSIES

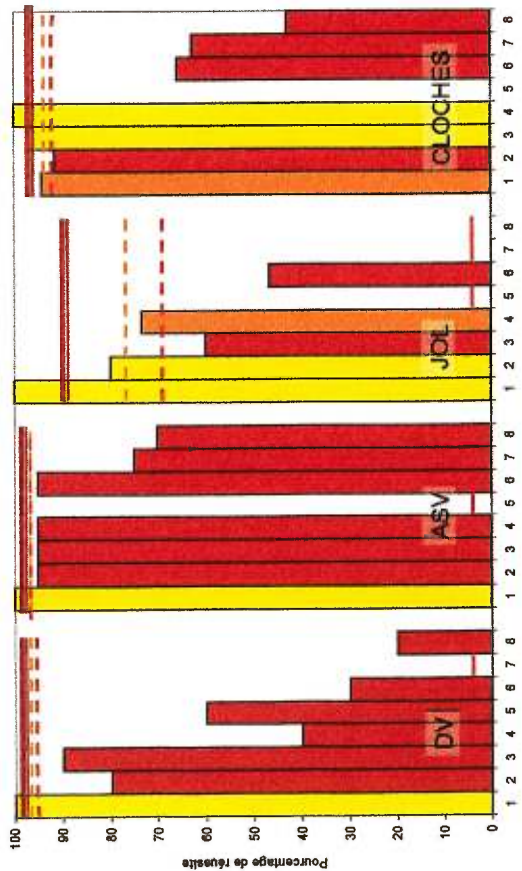
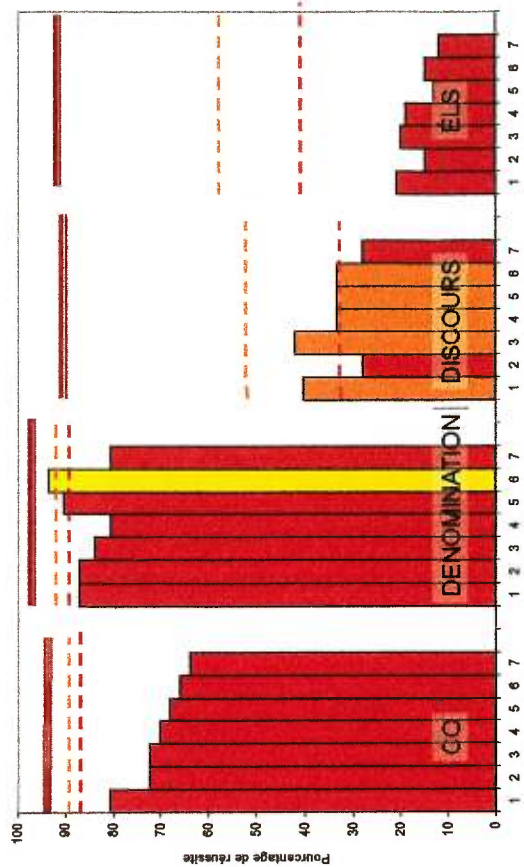
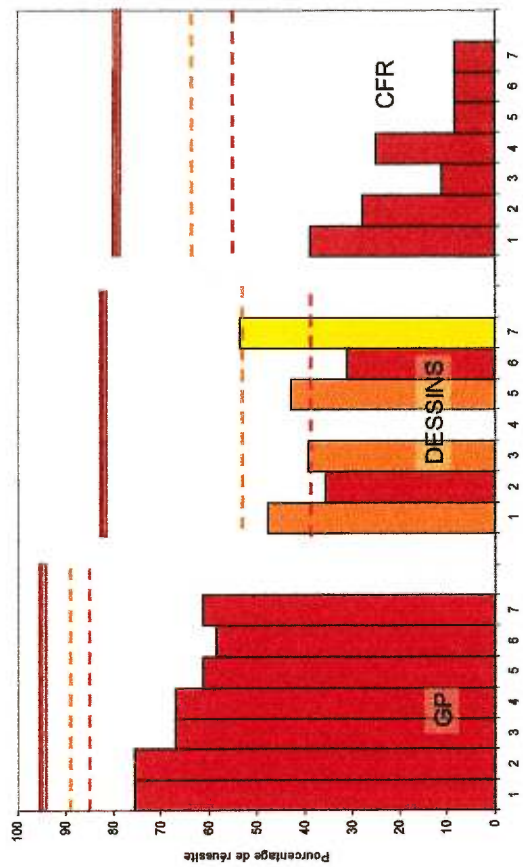


Figure 14 : Histogrammes des performances par tâche – S7

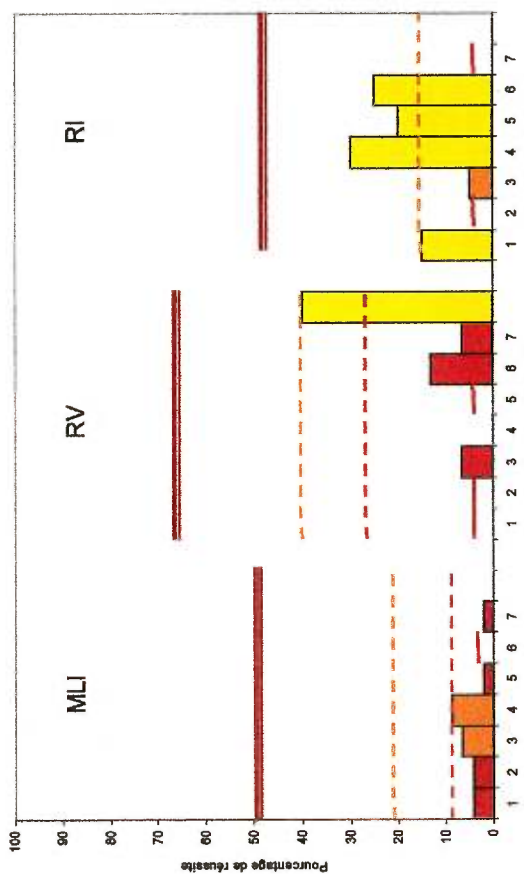
LANGAGE



PRAXIES



MÉMOIRE



GNOSES

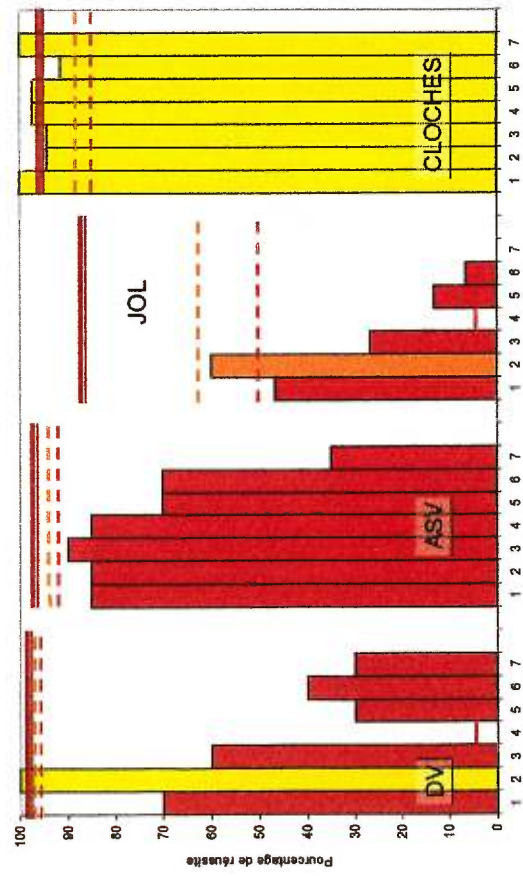


Figure 15 : Histogrammes des performances par tâche – S8

c) Analyse par tâche :

Les histogrammes (figures 9 à 15) sont réalisés à partir des performances obtenues à chacune des tâches par chacun des sujets. Ils comprennent toutes les tâches accomplies par un sujet déterminé au cours de l'étude. Comme les deux précédentes analyses l'avaient montré, la majorité des performances des sujets déclinent avec le temps.

Comparaisons intra-sujet :

Les performances de chaque sujet, sont comparées entre elles transversalement afin de décrire les différences d'atteintes entre les tâches composant un même domaine cognitif. S1 présente une très forte hétérogénéité entre les différentes tâches et ce, quel que soit le domaine cognitif observé. En effet, ce sujet est bien meilleur assez longtemps sur la tâche de rappel indicé (RI) que sur les tâches de mémoire logique immédiate (MLI) et de reproduction visuelle (RV). Les performances à la tâche de compréhension orale (CO) sont également très inférieures à celles des autres tâches dans le domaine langage; les performances des tâches de discrimination visuelle (DV) et de jugement d'orientation de lignes (JOL) sont bien en deçà de celles du test des cloches ou d'appariement sémantique visuel (ASV) et la copie de la figure de Rey (CFR) est beaucoup moins bien réussie que la tâche de dessins ou de gestes et pantomimes (GP).

Même si l'hétérogénéité est moins importante que chez S1, S2 en montre lui aussi. Ainsi, l'évocation lexicale et sémantique (ÉLS) chute assez rapidement et fortement, le discours et la CO oscille entre une bonne et une moyenne performance et la dénomination se maintient au niveau des sujets contrôles tout au long de l'étude. Dans le domaine des gnosies, les tâches de JOL et de DV sont plus atteintes que les autres. Dans celui des praxies, la CFR est beaucoup plus touchée que les GP et que les dessins. Seule la mémoire est homogène car, au moment de l'étude, elle est encore préservée.

S3 montre une très grande hétérogénéité, tout comme S1. La tâche de RV n'est pas touchée du tout pendant l'étude, le sujet se maintient au niveau des sujets contrôles. Par contre, les deux autres tâches de mémoire, MLI et RI, sont très atteintes, voire réduites au niveau zéro. Par ailleurs, les performances de toutes les tâches du domaine des gnosies sont comparables à celles des sujets contrôles sauf celles d'ASV qui devient rapidement mauvaise. Le domaine des praxies est particulièrement intéressant car aucune des atteintes des trois tâches n'est équivalente. La CFR se maintient tout au long de l'étude au niveau des sujets normaux, les performances à la tâche de dessins se

maintiennent longtemps puis descendent à un niveau moyen alors que les GP chutent dès la troisième rencontre à un niveau très bas.

Les performances de S4 sont très hétérogènes aussi, sauf en ce qui concerne le domaine du langage qui est particulièrement homogène. Pour chacun des autres domaines, une tâche se détache des autres. Ainsi, le RI est bien mieux réussi que la MLI et la RV, les cloches que la DV, l'ASV et le JOL et les dessins que les GP et la CFR.

Le sujet S6 est un cas particulier car les seules atteintes visibles dans cette étude se trouvent au niveau du domaine mémoire, dans les tâches de MLI et de RV alors que le RI est intact. Toutes les performances obtenues aux autres tâches évaluées chez ce patient sont comparables à celles obtenues chez les sujets contrôles sauf lors de la dernière évaluation de l'ASV.

S7 est très atteint sur toutes les tâches comprises dans l'étude et ces atteintes s'aggravent à mesure que le temps passe. Étant donné que les performances sont déjà très touchées au début de l'étude, il en ressort une impression d'homogénéité. Toutefois, la tâche de dénomination est préservée plus longtemps que les trois autres tâches qui composent le domaine du langage.

Finalement, S8 présente une grande hétérogénéité entre les performances des diverses tâches. Il se produit le même phénomène que chez d'autres sujets comme S1 ou S4, c'est-à-dire qu'une tâche se dissocie des autres pour chacun des domaines. Dans ce cas-ci, les performances des tâches de RI, de discours, des cloches et des dessins sont constamment au-dessus des autres tâches.

Ainsi, les histogrammes présentent des différences dans les atteintes révélées par les scores des tâches faisant pourtant partie d'un même domaine cognitif. Cette hétérogénéité entre les performances aux tâches est plus ou moins accentuée d'un sujet à l'autre mais est présente chez la quasi-totalité des sujets.

Comparaisons temporelles :

La comparaison des performances neuropsychologiques d'un même sujet dans le temps ne repose que sur l'analyse des performances aux tâches n'étant pas associées à un effet plafond ou à un effet plancher.

Tout d'abord, plusieurs sujets présentent des profils qui sont homogènes d'une tâche à l'autre dans un même domaine cognitif (S1 : praxies ; S4 : mémoire et praxies ; S6 : praxies ; S7 : mémoire ; S8 : langage). S2 présente même une homogénéité sur tous

les profils de toutes les tâches de tous les domaines cognitifs évalués dans l'étude à part l'ÉLS qui semble décliner un peu plus vite que les autres tâches du langage. Les profils d'évolution des tâches gnosiques effectuées par S2 se répartissent toutefois en deux groupes homogènes, JOL et DV d'une part et cloches et ASV d'autre part. Les profils homogènes sont plus nombreux que ceux qui sont hétérogènes.

On peut relever trois sortes distinctes d'hétérogénéité dans les profils d'évolution des tâches : une hétérogénéité que nous qualifierons de « complète », caractérisée par des profils d'évolution hétérogènes entre eux à l'intérieur d'un même domaine cognitif et dans le temps, une hétérogénéité « incomplète », caractérisée par des profils hétérogènes entre eux mais non par rapport à eux-mêmes dans le temps et une hétérogénéité dite « discordante », caractérisée par des profils dans lequel les performances à une tâche se démarquent de celles observées chez les autres profils du même domaine cognitif.

Le premier groupe comprend les tâches qui composent les domaines des gnosies de S1, de S4 et de S7 ainsi que de la mémoire de S6. Les profils de ces tâches sont complètement indépendants des profils des tâches appartenant au même domaine cognitif. Ainsi, les tâches composant le domaine des gnosies de S1 présentent des profils qui sont différents entre eux en plus de ne pas être continu dans le temps. Ils n'impliquent aucun caractère prédictif d'une rencontre à une autre. C'est particulièrement visible dans la tâche de JOL chez ce sujet.

Le deuxième groupe est formé des tâches de praxies de S3, des gnosies de S8 et de langage de S1, S4 et de S7. Par exemple, les tâches de praxies de S3, appartiennent à ce groupe car le déclin des GP survient un an après le début de l'étude, celui des dessins après deux ans et demi et celui de la CFR après un an et demi. De plus, ces déclins ne sont pas de la même intensité. En effet, la tâche de GP chute radicalement d'un bon niveau à un niveau critique, la tâche de dessin tombe à un niveau moyen alors que la tâche de CFR reste à un niveau comparable aux sujets contrôles.

Le troisième groupe compte les tâches de langage de S2, de praxies de S7 et de gnosies de S8. Ces dernières, par exemple, illustrent bien ce groupe parce que la tâche des cloches se distingue particulièrement bien des trois autres tâches du domaine des gnosies de S8. En effet, toutes les autres tâches se trouvent à un niveau critique alors que

le score obtenu au test des cloches se maintient tout au long de l'étude très près du maximum possible.

Comparaisons inter-sujets :

Les comparaisons inter-sujets sont présentées domaine par domaine en suivant deux plans de comparaisons. Le premier est le plan quantitatif, c'est la gravité des atteintes qui est analysée. Le deuxième plan est qualitatif, ce sont les profils d'évolution qui sont comparés d'un sujet à l'autre.

Les atteintes au domaine cognitif de mémoire ne sont pas les mêmes d'un sujet à l'autre que ce soit sur les plans quantitatif ou qualitatif. En effet, sur le plan quantitatif, les sujets n'exécutent pas une tâche de la même façon et les tâches les mieux réussies par un sujet sont peut-être les moins réussies par un autre. Ainsi, S3 est bien meilleur en RV qu'en MLI ou en RI qui sont à un niveau critique de fonctionnement, et ce pendant toute l'étude. Au contraire, S4 est encore comparable aux sujets contrôles en tâche de RI alors que les tâches de MLI et de RV sont touchées voire à un niveau critique un an et demi avant la fin de l'étude.

Sur le plan qualitatif, les profils sont tout à fait différents d'un sujet à l'autre dans le domaine de la mémoire. Certaines tâches comme le RI montrent un plateau chez certains sujets comme S6 mais pas chez d'autres comme S8.

Les performances du domaine du langage sont également superposées. Toutefois, dans certains cas, l'ordre d'atteinte des tâches n'est pas le même. Ainsi, la tâche de dénomination est bien préservée chez S2 alors que ce sujet commence à être touché en CO et en discours et qu'il est très atteint en ÉLS. S8, par contre, est meilleur sur la tâche de discours que sur la tâche de dénomination alors que les tâches de CO et d'ÉLS sont très atteintes autant l'une que l'autre.

Les profils d'évolution des sujets dans le domaine du langage sont les plus homogènes des domaines cognitifs étudiés. Ils déclinent tous régulièrement, en continu; ils sont presque parallèles. Seul S3 subit une chute drastique lors de la sixième rencontre à la tâche de CO.

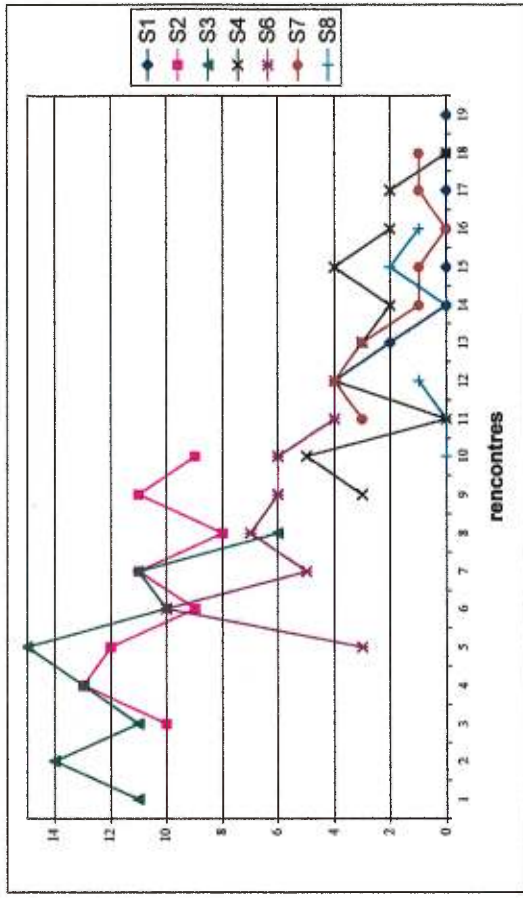
Les atteintes du domaine des gnosies se font, dans la plupart des cas, dans le même ordre allant de la tâche la mieux effectuée à la pire : cloches, ASV, DV puis JOL (S1, S2, S4 et S8). Le sujet S7 présente l'ordre d'atteinte suivant : cloches, JOL, ASV puis DV. Quant à S3, il obtient le maximum des points dans les tâches de DV et de JOL

pendant toute l'étude, mais il commence à perdre des points sur la tâche de cloche et encore plus sur la tâche d'ASV, les deux tâches les mieux réussies par la majorité des sujets.

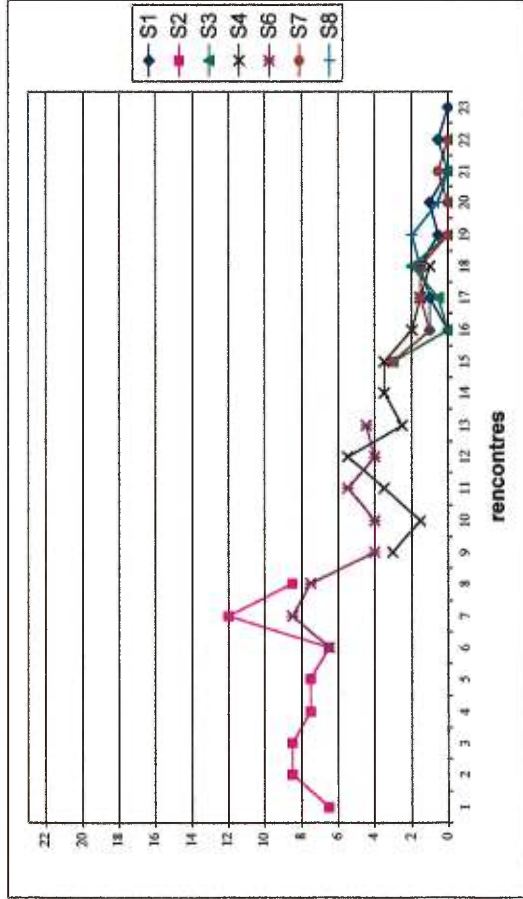
En outre, les profils d'évolution sont très hétérogènes dans les tâches de DV et de JOL d'une part et beaucoup plus homogènes dans les tâches d'ASV et de cloches d'autre part. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces deux dernières tâches sont plus faciles et que les performances des sujets subissent un effet plafond. Tous les sujets sauf S8 commencent l'étude avec un score comparable aux normaux sur la tâche de DV. Toutefois, certains sujets restent stables (S3 et S6), d'autres déclinent progressivement à un niveau moyen (S1, S2 et S4) et les autres chutent à un niveau très bas (S7).

Les performances des sujets aux tâches pratiques sont hétérogènes également : elles ne sont pas du tout au même niveau. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les sujets ne sont tout simplement pas au même degré de gravité de la maladie. Toutefois, on peut noter des doubles dissociations par rapport au degré d'atteinte des tâches. Ainsi, S3 est très touché sur les GP, moyennement sur les dessins et pas du tout sur la CFR vers la fin de l'étude alors que S1 et S7 présente l'ordre inverse à savoir qu'ils sont atteints sur la CFR, un peu moins sur les dessins et encore moins sur les GP.

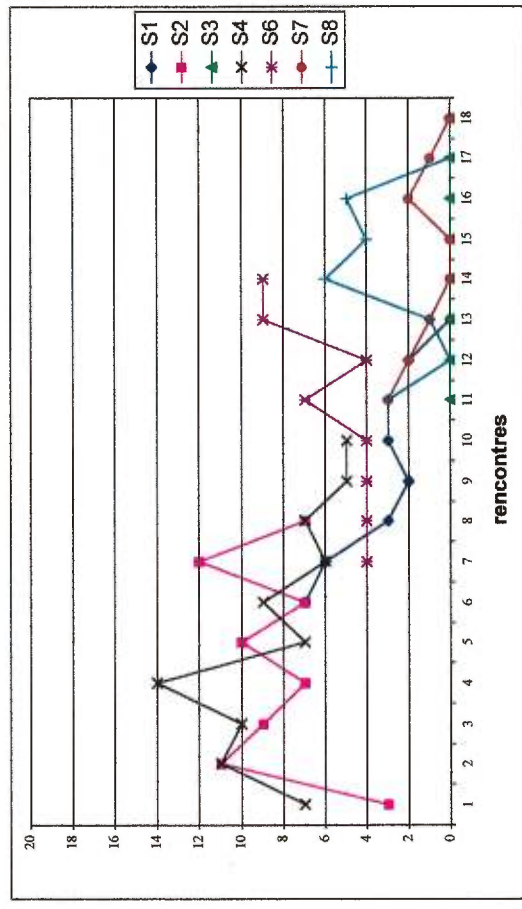
Les profils du domaine des praxies sont assez homogènes d'un sujet à l'autre mais moins, cependant, que les profils de l'évolution du domaine du langage. Il existe quand même un certain degré d'hétérogénéité comme la présence de plateaux chez certains sujets pour certaines tâches alors qu'il n'y en a pas chez d'autres. S2 et S7 sont équivalents en âge et en scolarité, ils sont donc comparables entre eux. Ils obtiennent la même note initiale dans la tâche de CFR et pourtant, les profils de ces deux sujets qui pourraient être semblables, sont complètement différents l'un de l'autre. Les performances de S2 en CFR restent plus ou moins stables en se maintenant autour de la normalité alors que celles de S7 s'effondrent très rapidement à un niveau critique.



Mémoire logique

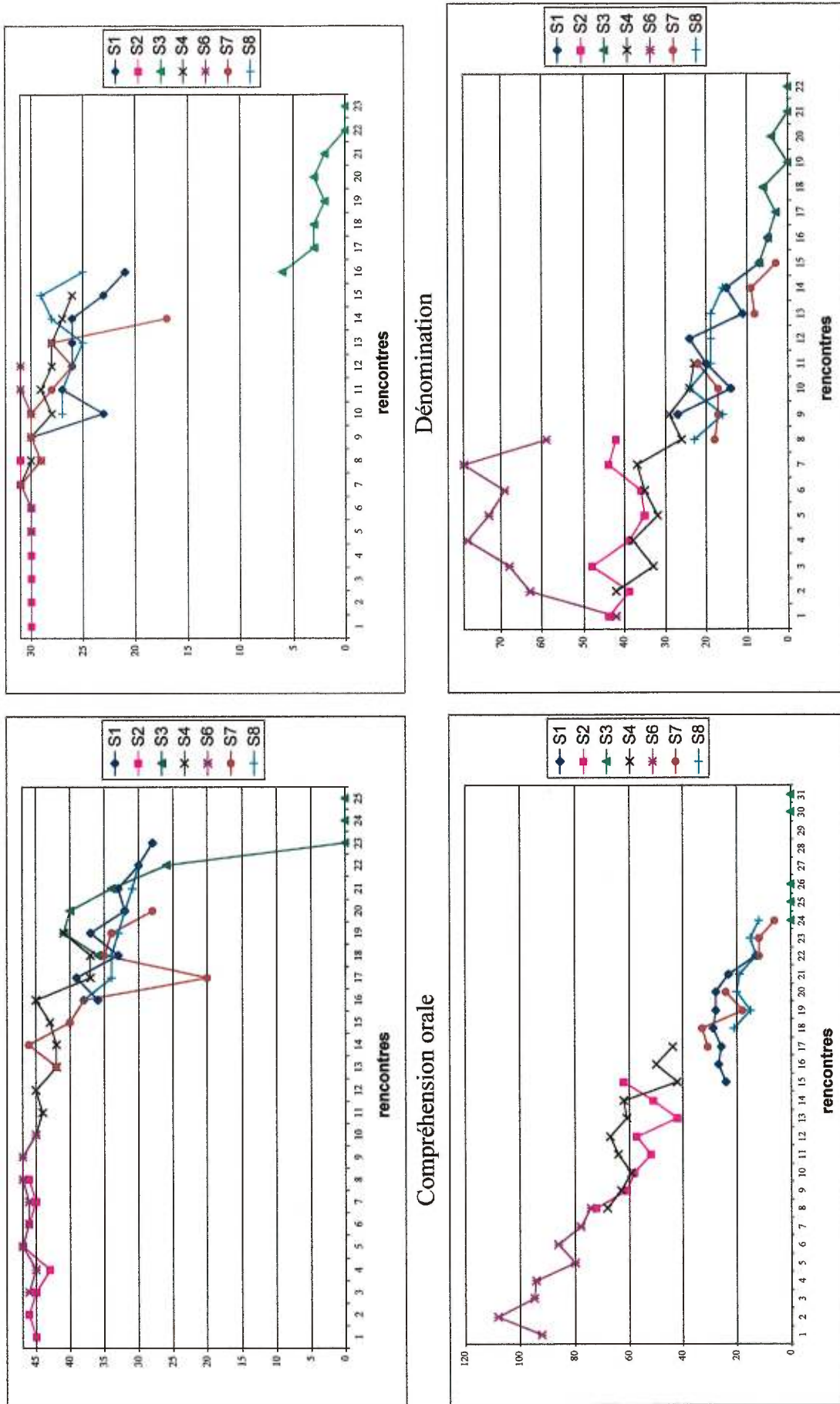


Reproduction visuelle

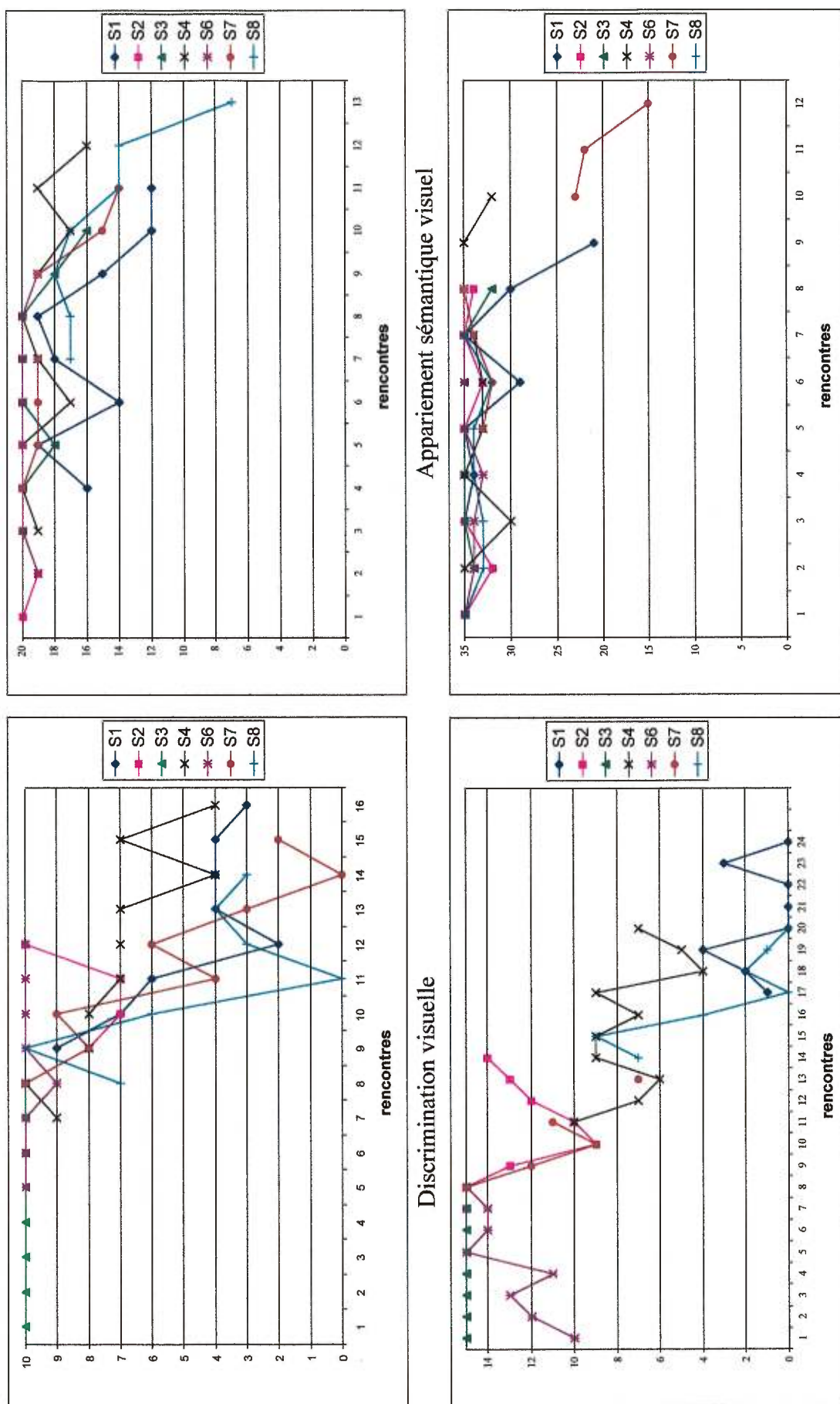


Rappel indicé

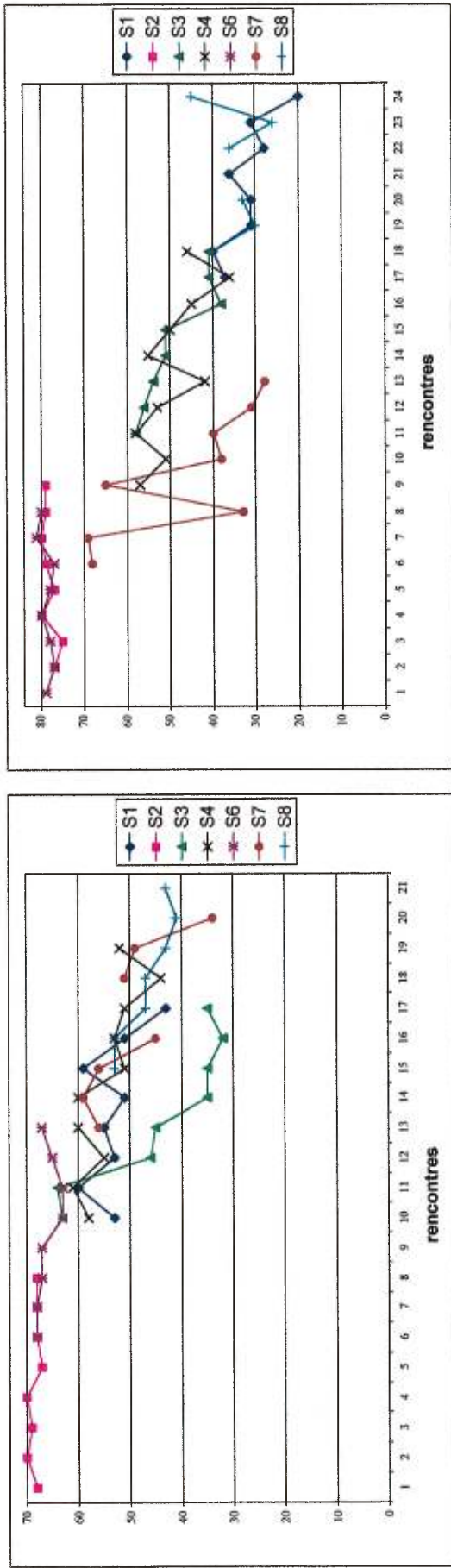
Figure 16: Graphiques de l'analyse du dérours temporel ajusté - **Mémoire**



Évocation lexicale Discours
 Figure 17: Graphiques de l'analyse du discours temporel ajusté - **Langage**

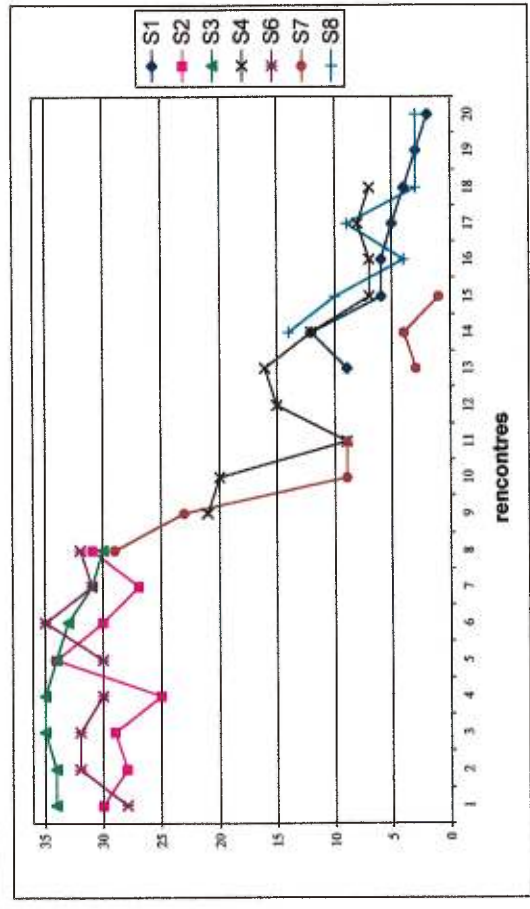


Jugement d'orientation de lignes
 Test des cloches
 Figure 18: Graphiques de l'analyse du décours temporel ajusté - Gnosies



Gestes et pantomimes

Dessins



Copie de la figure de Rey

Figure 19: Graphiques de l'analyse du dérours temporel ajusté - Praxies

2. Analyse du décours temporel ajusté

L'analyse du décours temporel ajusté (figures 16 à 19) a pour objectif de déterminer si l'hétérogénéité constatée lors des précédentes analyses est attribuable à des différences de stades de la DTA ou si l'hétérogénéité est plutôt une caractéristique de la DTA. Les performances des sujets ont été placées de telle sorte que s'il s'agit de sujets à différents stades de la maladie, on obtienne un continuum homogène reflétant l'évolution du déclin de la maladie pour chacune des tâches étudiées.

La majorité des performances de la MLI sont presque nulles, créant un effet plancher empêchant ainsi toute conclusion. Par contre, la tâche de RV montre une hétérogénéité dans les profils des sujets : aucune droite ou continuum ne se dessine même si la présence d'une pente négative générale indique un déclin des performances à cette tâche à mesure que le temps passe. De plus, les profils de cette tâche sont hétérogènes dans le temps ce qui ne favorise pas la formation d'un continuum. Il en est de même pour la tâche de RI. La pente négative y est encore moins visible que dans la tâche de RV car certains sujets s'améliorent au cours de l'étude.

Les performances aux tâches langagières montrent des profils particuliers. Deux tâches, la CO et la dénomination, ne présentent aucun continuum alors que l'ÉLS et le discours en montrent. Les deux premières tâches sont très hétérogènes et on discerne à peine la pente de déclin. Elles ressemblent aux tâches du domaine de mémoire. Les deux autres tâches sont très régulières et l'hétérogénéité observée précédemment entre les sujets pourrait donc s'expliquer par une différence de degré de sévérité de la maladie. Par ailleurs on observe que c'est la tâche d'ÉLS qui a requis le plus grand nombre de « temps virtuels » soit 31, alors que la moyenne est de 20 « temps virtuels » pour les autres tâches.

Les tâches composant le domaine des gnosies sont celles qui sont le plus hétérogènes. La pente de déclin dans les tâches de DV et de JOL est à peine perceptible. Les tâches d'AVS et le test des cloches sont trop bien réussis pour qu'un continuum puisse se démarquer. Ce sont d'ailleurs ces deux tâches qui ont nécessité le moins de « temps virtuels » avec respectivement 13 pour l'ASV et 12 pour les cloches.

Les profils d'évolution des tâches du domaine des praxies sont assez homogènes pour former un continuum mais dans le cas des GP, un sujet (S3) détonne complètement et ne se place pas dans le continuum. Le continuum de la tâche de dessins semble coupé

en deux entre les très bons résultats et les résultats moyens. Les performances de S8 auraient dû pallier à ce blanc, mais il détonne lui aussi complètement du reste du continuum. La CFR présente le même cas que la tâche de dessins mais S8 s'accorde un peu plus avec les autres sujets, ce qui donne un continuum. Toutefois, très peu de données ont pu être recueillies dans les performances moyennes.

Ainsi, les graphiques découlant de l'analyse du décours temporel ajusté montrent qu'il n'existe pas de continuum temporel dans l'évolution des performances chez les sujets atteints de DTA. Seules deux tâches font exceptions, les tâches d'ÉLS et de discours, qui présentent des continuums d'évolution réguliers. Les performances aux tâches appartenant au domaine des praxies sont plus régulières que celles des domaines du langage et des gnosies. Toutefois, elles ne le sont pas assez pour former un continuum totalement régulier, les profils d'évolution de certains sujets des exceptions et les sujets « exceptionnels » ne sont pas les mêmes d'une tâche à l'autre.

Discussion de l'article

Cette étude visait à décrire l'évolution pendant au moins trois ans et demi de sept sujets atteints d'une DTA. Quatre domaines cognitifs, soit ceux de la mémoire, du langage, des gnosies et des praxies, ont été évalués à l'aide de 14 tâches. Les résultats de cette étude révèlent la présence d'une certaine hétérogénéité entre les performances des domaines cognitifs évalués, dans le cours de l'évolution de la maladie et entre les sujets, que ce soit quantitativement ou qualitativement. Dans l'ensemble, ces résultats confirment ceux de Joannette *et al.* (1995).

Même si les profils d'évolution des domaines cognitifs de certains sujets sont hétérogènes, d'autres, comme S1, S4 et S6, sont homogènes. L'homogénéité de certains profils avaient également été soulignée par Joannette *et al.* (1995). Ils avaient en effet rapporté que les deux tiers des sujets présentaient des profils d'évolution homogènes au niveau d'analyse des performances par domaines cognitifs. Seuls trois des sept sujets de cette étude présentent des profils d'évolution homogènes ; les quatre autres présentent des profils d'évolution hétérogènes. La différence de proportion des sujets est peut-être due au fait que l'étude de Joannette *et al.* comptait cependant beaucoup plus de sujets que la présente étude.

Par ailleurs, l'objectif de cette étude était également de documenter la présence possible d'hétérogénéité au niveau d'analyse par tâches appartenant à un même domaine cognitif. Une telle hétérogénéité avait été montrée en partie par Joannette *et al.* sur des tâches langagières et par Salmon *et al.* (1990) sur des tâches d'indice de démence. Les résultats de la présente étude montrent qu'il existe de l'hétérogénéité entre les performances des sujets, entre les performances aux tâches chez un même sujet et dans le cours de l'évolution des performances à une même tâche et ce, pour chacune des tâches. Les trois niveaux d'analyse des performances – globale, par domaine et par tâche - ont ainsi montré la présence d'hétérogénéité aux trois paliers de comparaisons – intra-sujet, temporelles intra-sujet et inter-sujets.

L'hétérogénéité présente dans l'analyse par tâche est cependant masquée dans l'analyse par domaine. En effet, les tâches qui sont moins atteintes que les autres atténuent les plus atteintes lors du calcul de la moyenne par domaine. Il en est de même lors du calcul du score global, les domaines les moins touchés compensent les plus

touchés. S3, par exemple, présente une très forte différence entre les tâches qui composent le domaine de mémoire : les performances à la tâche de RV sont équivalentes à celles des sujets contrôles alors que les performances aux tâches de MLI et de RI sont nulles. Pourtant, en calculant le score par domaine, on obtient un score moyen presque équivalent à celui des sujets normaux. L'hétérogénéité est ainsi masquée en partie par le calcul d'un score plus général. En outre, il faut tenir compte du fait que les scores z du domaine mémoire ne peuvent varier autant que les scores z des autres domaines, comme celui des gnosies par exemple, en raison des caractéristiques des tâches qui composent ce domaine. Il faut donc considérer cette limite lors de l'analyse des performances entre les domaines d'un même sujet.

L'analyse du décours temporel ajusté nous montre que seules deux tâches du domaine du langage présente un continuum régulier de l'évolution de la DTA. Toutes les autres tâches ne présentent aucun continuum de performances, les profils d'évolution de chaque sujet sont uniques et ne se sont pas le prolongement les uns des autres. Ces résultats montrent que les différences entre les performances des sujets ne sont pas dues à des différences de stades, de gravité de la DTA. En effet, l'absence de continuum montre que le profil d'évolution d'un sujet est unique à ce sujet et qu'il ne s'insère pas à l'intérieur d'un profil type de détérioration des performances qui serait homogène.

Les deux tâches qui présentent des profils homogènes d'évolution sont les tâches d'ÉLS et de discours. Or, ces deux tâches sont différentes des autres. En effet, comme aucune étude ne repose que sur la seule mise en œuvre d'un seul processus cognitif, plusieurs fonctions ont pu jouer. La tâche de discours fait appel aux mémoires à long et à court termes et aux habiletés phonologiques, syntaxiques et lexico-sémantiques. Les atteintes de ces sous-composantes du langage peuvent être différentes d'un sujet à l'autre. L'atteinte de l'ensemble pourrait paraître homogène alors que chaque sous-composante pourrait être atteinte différemment. L'hétérogénéité serait masquée comme cela se produit dans l'analyse par domaine : l'évolution semble homogène alors qu'en observant les performances lors de l'analyse des tâches, l'hétérogénéité est présente. Quant à la tâche d'ÉLS, elle se compose de deux tâches, une évocation phonologique et une évocation sémantique. Or, selon Thomas-Anthérion *et al.* (1998), la majorité des sujets DTA présentent une dissociation entre ces deux tâches d'évocation, ils seraient

meilleurs en évocation phonologique qu'en sémantique. Cela expliquerait que les atteintes moindres à l'une des sous-tâches compensent pour celles plus sévères de l'autre sous-tâche chez certains sujets, ce qui pourrait masquer l'hétérogénéité des performances à cette tâche et créerait une apparence de continuum.

L'hétérogénéité présente entre les performances de certains sujets révélée par l'analyse par domaine semble augmenter avec le temps. En effet, l'écart entre les performances des sujets semble s'amplifier avec le temps et ce, que ce soit aux niveaux des analyses globale, par domaines ou par tâches. Par ailleurs, l'hétérogénéité entre les performances des différents domaines ou tâches évalués s'accroît également avec le temps. Ainsi, plus la maladie s'aggrave, plus l'écart entre les atteintes cognitives risque d'être important jusqu'à ce qu'elles atteignent un état minimal qui pourra créer une impression d'homogénéité.

Parmi les sept sujets étudiés, il en est un qui se démarque des autres. En effet, les performances de S6 sont presque constamment équivalentes à celles des sujets normaux, exceptions faites des tâches de MLI, de RV, en fin d'étude, et de certaines tâches du domaine des gnosies lors de quelques évaluations, principalement au début de l'étude. Par ailleurs, ce sujet a été diagnostiqué comme DTA « possible », et ce dès le début de l'étude. S6 est demeuré sous ce diagnostic tout au long de l'étude. Le diagnostic de DTA a été posé en respectant les critères du NINSCD-ADRDA avant que le sujet ne commence à réaliser la batterie du PENO. Cet outil diagnostique se fonde entre autres sur des capacités et habiletés dans la vie quotidienne, ce dont ne tient pas compte le PENO qui s'intéresse exclusivement aux habiletés neuropsychologiques. Il se pourrait que ce sujet ne soit pas vraiment atteint de DTA étant donné que le diagnostic est probabiliste. S6 pourrait également être à un stade moins avancé de la maladie que les sujets diagnostiqués comme DTA « probable ». Il aurait fallu suivre ce sujet encore plus longtemps et, en cas de mort du sujet, procéder à une autopsie du cerveau pour être certain du diagnostic de DTA. L'autopsie devrait être pratiquée sur tous les sujets pour s'assurer de la véracité du diagnostic de DTA ce qui n'a été fait ni lors des précédentes études portant sur la DTA ni lors de la présente étude.

Ainsi, la présente étude confirme les études de Joannette et al. (1995) et celle de Salmon et al. (1990). En effet, elle présente de l'hétérogénéité dans tous les types

d'analyse effectués, et ce à chacune des comparaisons. Elle a également montré que les profils d'évolution d'une tâche cognitive dont les performances sont atteintes par la DTA sont uniques pour chacun des sujets. Les prochaines études sur l'évolution de la DTA devront tenir compte du fait que l'hétérogénéité présente dans les analyses des tâches cognitives est masquée lors d'une analyse des domaines cognitifs. Elles devront donc inclure des analyses par tâches plutôt que par domaines cognitifs. Les tâches retenues devront évaluer des processus cognitifs simples plutôt que multiples. De plus, elles devront procéder à une autopsie des sujets pour s'assurer de leur diagnostic.

Remerciements

Ce travail a été rendu possible grâce à l'appui du Conseil de recherches médicales du Canada à Yves Joanette et à Bernadette Ska et du Fonds de la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche au Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale du Québec.

Cette étude a été réalisée dans le cadre des exigences pour la maîtrise en neuropsychologie expérimentale à l'Université de Montréal (É.L.).

Bibliographie

- American Psychiatric Association (1987). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3^{ème} édition révisée. Washington DC : American Psychiatric Association.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E. et Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, vol.114, n°512, 797-811.
- Burns, A., Jacoby, R. et Levy, R. (1991). Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Journal of american geriatrics society*, 39, 39-45.
- Ergis, A-M., Ven der Linden, M. et Deweer, B. (1994). L'exploration des troubles de la mémoire épisodiques la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de neuropsychologie*, vol.4, n°1, 47-68.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. et McHugh P.R. (1975). « Mini-Mental State » : A practical method for grading the mental state of patients for the clinician . *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Habib, M., Joannette, Y. et Puel, M. (1991). *Démences et syndromes démentiels: approche neuropsychologique*, Masson: Paris.
- Haxby, J.H., Raffaele, K. Gillette, J., Schapiro, M. et Rapoport, S. (1992). Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, vol.14, n°4, 575-592.
- Joannette, Y., Ska, B., Poissant, A., Belleville, S., Bellavance, A., Gauthier, S., Gauvreau, D., Lecours, A.R. et Peretz, I. (1995). Évaluation neuropsychologique et profils cognitifs des démences de type Alzheimer: dissociations transversales et longitudinales. In Eustache, F. et Agniel, A. (Dir.), *Neuropsychologie clinique des démences : Évaluations et prises en charge*, 90-106. Marseille : Solal.

- Joanette, Y., Ska, B., Poissant, A., Belleville, S., Lecours, A.R. et Peretz, I. (1995). Évaluation neuropsychologique dans la démence de type Alzheimer : un compromis optimal. In Vellas, B., Ousset, P.J. *et al.* (Dir.), *L'année gériatrique : maladie d'Alzheimer*, vol.2, 69-83. Paris : Serdi.
- Martin, A., Brouwers, P., Lalonde, F., Cox, C., Teleska, P. et Fedio, P. (1986). Towards a behavioral typology of Alzheimer patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, vol.8, n°5, 594-610.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In Bellack, L. et Karasu, T.B. (Dir.), *Geriatric psychiatry*, 77-121. New York : Grune & Stratton.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. et 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*, 34, 939-944.
- McDowell, I., Hill, G., Lindsay, J., Helliwell, B., Costa, L., Beattie, L., Tuokko, H., Hertzman, C., Gutman, G., Parhad, I., Parboosingh, J., Bland, R., Newman, S., Dobbs, A., Hazlett, C., Rule, B., D'Arcy, C., Segall, A., Chappell, N., Manfreda, J., Montgomery, P., Ostbye, T., Chambers, L., Munroe-Blum, H., Eastwood, R., Rifat, S., Verdon, J., Navarro, J., Gauthier, S., Wolfson, C., Baumgarten, M., Nazerali, N., Ska, B., Kergoat, M.J., Joanette, Y., Hébert, R., Bravo, G., Doyon, J., Bouchard R., Morin, J., Gauvreau, D., Balram, C., Rockwood, K., Gray, J., Fisk, J., Nilsson, T., Donald, A., Buehler, S., Pryse-Philips, W., Rozma, A. (1994). Canadian study of health and aging : study methods and prevalence of dementia. *Canadian medical association journal*, 150 (6), 899-913.

- Piccini, C., Bracco, L., Falcini, M., Pracucci, G. et Amaducci, L. (1995). Natural history of Alzheimer's disease: prognostic value of plateaux. *Journal of neurological sciences*, 131, 177-182.
- Rebok, G., Brandt, J. et Folstein, M. (1990). Longitudinal cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 3, april-june, 91-97.
- Richard, J. et Constantinidis, J. (1970). Les démences de la vieillesse: notions acquises et problèmes cliniques actuels. *Confrontations psychiatriques*, 5, 39-41.
- Salmon, D.P., Thal, L.J., Butters, N. et Heindel, W.C. (1990). Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*, 40, 1225-1230.
- Strain, E., Patterson, K., Graham, N. et Hodges, J.R. (1998). Word reading in Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analyses of response time and accuracy data. *Neuropsychologia*, vol.36, n°2, 155-171.
- Thomas-Anthérion, C., Grangette, F., Ozanne, B. et Laurent, B. (1998). Étude quantitative et qualitative de l'évocation lexicale dans les démences fronto-temporale et d'Alzheimer. *Revue de neuropsychologie*, vol.8, n°3, 415-430.
- World Health Organisation (1989). International Classification of Disease, 10^{ème} édition (ICD 10). Genève : World Health Organisation.

Discussion du mémoire

Ce mémoire rapporte une étude longitudinale sur l'évolution des fonctions cognitives dans les démences de type Alzheimer. Son objectif était de décrire l'évolution des atteintes cognitives dans la DTA afin de contribuer à l'identification des possibles sous-groupes ou sous-types qui caractériseraient la MA. Elle comporte sept sujets suivis pendant en moyenne trois ans et demi. Les sujets ont été évalués tous les six mois à l'aide de quatorze tâches issues d'une batterie de tests neuropsychologiques portant sur quatre domaines cognitifs, la mémoire, le langage, les gnosies et les praxies. L'objectif de l'étude est d'observer la présence ou l'absence de profils d'évolution hétérogènes et de différences entre les performances des différents sujets. Pour ce faire, un premier type d'analyse descriptive des performances des sujets a été effectué sur plusieurs niveaux. L'étude a permis de montrer qu'il y a hétérogénéité à chacun des niveaux de cette première analyse (globale, par domaine et par tâche), et ce (a) entre les performances des domaines ou tâches chez un même sujet, (b) entre les profils d'évolution des performances des domaines ou des tâches chez un même sujet et (c) entre les performances et les profils d'évolution des sujets.

La présente étude confirme pleinement les résultats de Martin *et al.* (1986) et de Joannette *et al.* (1995). En effet, elle confirme la présence d'hétérogénéité entre les performances de sujets atteints de DTA comme l'avaient constaté Martin *et al.* (1986) et Joannette *et al.* (1995). Par ailleurs, elle confirme aussi les conclusions de Joannette *et al.* (1995) qui avaient observé de l'hétérogénéité entre les performances de domaines cognitifs différents chez un même sujet et de l'hétérogénéité entre les performances de tâches appartenant au langage chez un même sujet.

Les conclusions des études de Strain *et al.* (1998) et de Haxby *et al.* (1992) sont en partie vérifiées par les résultats de cette étude. En effet, Strain *et al.* (1998) concluent que les performances des sujets atteints de DTA déclinent avec le temps sur une tâche de lecture de mots fréquents/rare et réguliers/irréguliers. Les auteurs ont présenté des différences de performances entre les stades de la maladie par rapport au type de mot de la tâche effectuée. Toutefois, ils n'ont pas rapporté les différences individuelles des sujets évalués pourtant visibles dans les graphiques rapportés. L'hétérogénéité intra-sujet entrevue dans cet article est confirmée par la présente étude. Par ailleurs, étant donné

qu'aucune tâche de lecture n'a été évaluée lors de la présente étude, les autres conclusions de Strain *et al.* (1998) ne peuvent être infirmées ou confirmées.

Haxby *et al.* (1992), quant à eux, concluent que le taux de déclin calculé pour chacun des sujets est homogène dans le temps chez un même sujet mais hétérogène entre les sujets. Toutefois, la méthode de calcul bilinéaire employée par les auteurs ne comprend que les sujets qui présentent un plateau dans le cours d'évolution des performances à un test donné. La présente étude confirme la présence d'hétérogénéité entre les performances des différents sujets, mais infirme le caractère homogène de l'évolution des performances d'un sujet présentant un plateau. En effet, les performances langagières de S7 à la tâche de dénomination présentent un plateau de 18 mois au début de l'étude. Cependant, l'évolution qui suit est loin d'être homogène. Elle s'effectue en deux temps, un léger déclin suivi d'une légère amélioration et d'un déclin beaucoup plus prononcé que le premier. Il existe des sujets dont le profil d'évolution est homogène mais la règle comporte des exceptions.

Le deuxième type d'analyse effectué lors de cette étude, l'analyse du décours temporel ajusté, permet, quant à lui, de répondre à la question que soulève la présence d'hétérogénéité entre les performances de sujets atteints de DTA. Trois hypothèses peuvent expliquer la présence d'hétérogénéité inter-sujets constatée par la majorité des études portant sur la DTA. La première hypothèse suggère que la DTA serait un regroupement de maladies différentes. Cette hypothèse a été réfutée par les précédentes études parce que les similitudes entre les performances des sujets sont par ailleurs trop fondamentales pour qu'il puisse s'agir de maladies différentes. La deuxième hypothèse stipule que l'hétérogénéité inter-sujets serait due à des différences de stades de gravité de la DTA au moment où les sujets sont évalués mais cette hypothèse maintient que l'évolution de la maladie serait homogène. La troisième hypothèse avance que les profils d'évolution de la DTA pourraient être hétérogènes d'un sujet à un autre même si ces sujets sont atteints de la même maladie. L'analyse du décours temporel ajusté permet de déterminer laquelle des deux hypothèses est exacte. Les graphiques provenant de l'analyse du décours temporel ajusté ne présentent pas de continuums réguliers, ils ne montrent pas de profils d'évolution par tâche qui serait homogène et dans lequel pourrait s'insérer les profils d'évolution de chacun des sujets. Cette absence de profil-type

d'évolution permet de conclure que c'est la troisième hypothèse qui est vérifiée. Ainsi, l'hétérogénéité présente entre les performances des sujets n'est pas imputable à des différences de stades mais est inhérente à l'évolution même de la DTA.

Par ailleurs, Burns *et al.* (1991) ont affirmé que les profils d'évolution de la DTA sont hétérogènes dans le temps chez un même sujet. Le profil d'évolution type de la DTA comprendrait ainsi trois phases : un léger déclin au début, puis un déclin plus marqué et un retour à un déclin plus léger en fin d'évolution. Or, il est très difficile de déterminer le début de la maladie. De plus, aucun sujet de la présente étude ne présente ce genre de profil. Par ailleurs, les auteurs ont également affirmé que les profils d'évolution seraient cependant homogènes entre les sujets. L'hétérogénéité observée entre les performances de différents sujets serait ainsi due à des différences de stades de la DTA. L'analyse des décours temporels a pourtant montré que l'hétérogénéité intersujets n'est attribuable à des différences de stades mais est bel et bien caractéristique de l'évolution des DTA. C'est pourquoi la présente étude infirme les conclusions de Burns *et al.*.

La présente étude est toutefois limitée par une différence possible de sensibilité des tâches utilisées comme instrument de mesure. Par exemple, les performances à une tâche plus difficile qu'une autre, appartenant à un même domaine cognitif, seront moins bonnes que celles à une tâche plus facile. Cette différence de sensibilité pourrait expliquer la présence d'hétérogénéité entre les performances d'un même sujet à des tâches appartenant à un même domaine cognitif. Pour vérifier cette possibilité, les prochaines études devront essayer de constituer un continuum d'évolution des tâches appartenant à un même domaine cognitif chez un même sujet à l'aide d'une analyse du décours temporel ajusté des performances d'un sujet à des tâches appartenant au même domaine cognitif. Cela permettrait de vérifier si les tâches sont à des niveaux de difficulté différents ou si le sujet présente une véritable hétérogénéité lors de leur réalisation.

De plus, quatre sujets sur sept (S2, S3, S7 et S8) ne sont qu'au début de la cinquantaine et n'atteignent pas la soixantaine à la fin de l'étude. La présente recherche ne présente que peu de sujets atteints de 60 et 70 ans et aucun de 80 ans. Il est cependant essentiel d'étudier l'évolution de la DTA chez une population plus vieille et susceptible

d'être atteinte depuis plus longtemps que les plus jeunes. Il faudrait donc observer les profils d'évolution chez des sujets plus âgés.

Les prochaines études sur l'évolution de la DTA devront également tenir compte du fait qu'une analyse des domaines cognitifs masque les véritables différences entre les atteintes existant au niveau des sous-composants de ces domaines (les tâches). La moyenne des performances de plusieurs tâches qui ne sont pas atteintes également nivelle les performances en une performance médiane inexacte.

Par ailleurs, elles devront suivre les sujets le plus longtemps possible et procéder à une autopsie après leur mort pour vérifier que les sujets sont vraiment atteints de DTA. Étant donné que le diagnostic est seulement probabiliste du vivant du sujet, il est fondamental de vérifier qu'il est juste. Ces études pourront ainsi exclure des sujets diagnostiqués DTA « possibles » ou même « probables » mais qui seraient en fait atteints d'une autre démence. De plus, elles devront comporter des tâches les plus « pures » possibles et décomposer des tâches « complexes » comme la tâche de discours en tâches plus « simples ».

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs, Yves Joanette et Bernadette Ska, qui m'ont si souvent secourue et conseillée.

Je remercie également Francine Giroux de s'être penchée avec ténacité afin de trouver de nouvelles façons de présenter les résultats.

Merci à toute l'équipe du séminaire pour m'avoir écoutée, avoir posé des questions et m'avoir soutenue.

Sans oublier mon ami Gilles qui m'a épaulée tout au long de ces deux années.

Merci.