

“Les 5 mots”, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer

B. Dubois¹, J. Touchon²,
F. Portet², P.-J. Ousset³,
B. Vellas³, B. Michel⁴

Summary

The “5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer’s disease

Objective Alzheimer’s disease (AD) is under-diagnosed in France. Today only an estimated 50% of patients are identified. Diagnosis of AD is particularly difficult because the amnesic syndrome, characteristic of the disease, is often confused with memory dysfunction that is frequent during the process of aging. The improvement in the diagnostic conditions of AD relies on the availability of a simple and reliable tool for screening memory disorders of organic origin.

Method The 5-word test studies the recall of a short list, which the physician ensures the patient has registered. Its construction permits the identification of patients exhibiting objective memory disorders. A validation study has been conducted in 86 patients suffering from AD and 126 persons complaining of functional memory disorders.

Results The study has shown the sensitivity (91%) and specificity (87%) of the 5-word test in identifying patients with AD.

Conclusion This is a rapid (2 minutes) and simple test that is easy to use in medical practice for the screening of AD.

Résumé

Objectif La maladie d’Alzheimer (MA) est sous-diagnostiquée en France. On estime qu’aujourd’hui, 50 % seulement des patients sont identifiés. Le diagnostic de MA est d’autant plus difficile à poser que le syndrome amnésique, caractéristique de la maladie, est souvent confondu avec la plainte mnésique, fréquente au cours du vieillissement. L’amélioration des conditions du diagnostic de la MA passe par la mise à disposition des praticiens d’un outil simple et fiable pour le *screening* des troubles de la mémoire d’origine organique.

Méthode L’épreuve des 5 mots étudie le rappel d’une courte liste dont on s’est assuré préalablement qu’elle a été enregistrée. Sa construction permet d’identifier les patients qui ont des troubles objectifs de mémoire. Une étude de validation a été réalisée chez 86 patients atteints de MA et 126 sujets se plaignant de difficultés de mémoire d’origine fonctionnelle.

Résultats L’étude a montré une bonne sensibilité (91%) et spécificité (87%) de l’épreuve des “5 mots” pour identifier les patients souffrant de la MA.

Conclusion L’épreuve des “5 mots” est un test simple et rapide (2 minutes), facilement utilisable en pratique médicale pour le dépistage de la MA.

1- Inserm E007 et
Fédération de neurologie,
Hôpital de la Salpêtrière,
Paris (75)

2- Hôpital Guy de
Chauliac, Montpellier (34)

3- Hôpital La Grave
Casselardit, Toulouse (31)

4- Hôpital Sainte-
Marguerite, Marseille (13)

Correspondance :
Bruno Dubois
Fédération de neurologie,
Hôpital de la Salpêtrière,
47, boulevard de l’Hôpital,
75651 Paris cedex 13

Reçu le 11 février 2002
Accepté le 13 juin 2002

B. Dubois, J. Touchon, F. Portet, P.-J. Ousset, B. Vellas, B. Michel
Presse Med 2002; 31: 1696-9 © 2002, Masson, Paris

Glossaire

MA : maladie
d’Alzheimer
MCI: *Mild cognitive
impairment*
MMS: *Mini mental
state*
SAS: syndrome
d’apnée du sommeil

Il y a nécessité à améliorer les conditions du diagnostic de la maladie d’Alzheimer (MA) en France. Une projection à partir des résultats de l’étude Paquid¹ indique que 50 % seulement des patients atteints de MA sont identifiés comme tels aujourd’hui. Cette amélioration passe notamment par la mise au point et la mise à disposition pour les médecins généralistes d’outils d’évaluation simples et sensibles aux perturbations spécifiques de la maladie. Depuis l’isolement récent de nouvelles affections dégénératives du cortex cérébral, jusque-là confondues avec la MA (comme la démence fronto-temporale, la démence avec corps de Lewy, les aphasies progressives primaires, l’apraxie progressive, l’atrophie corticale postérieure, etc.), la présentation clinique de la MA est devenue beaucoup plus homogène²: elle réalise une démence amnésique progressive³. Cette

définition est en accord avec la mise en évidence d’une atrophie précoce des structures temporales internes impliquées dans les processus de mémorisation à long terme, comme le montrent les techniques modernes de neuro-imagerie⁴ et les études *post-mortem*⁵.

Si le trouble de la mémoire est un signe cardinal de l’affection, le reconnaître en pratique courante peut être difficile, car les patients atteints de MA sont dilués au sein d’une population plus large: celle des sujets ayant une plainte concernant leur mémoire. La plainte mnésique est en effet fréquente et pourrait toucher jusqu’à 50 % des sujets âgés de plus de 55 ans⁶. Des études plus récentes ont montré que la fréquence de la plainte mnésique augmente avec l’âge et qu’entre 15 et 25 % des sujets âgés se plaignent d’oublis fréquents. En fait, la plainte mnésique relève de mécanismes variés et

recouvre des situations très différentes. Elle exprime le plus souvent un trouble fonctionnel lié à une perturbation des ressources attentionnelles, comme on peut l'observer dans diverses circonstances: vieillissement normal⁷, état dépressif ou anxieux, trouble du sommeil (SAS), pathologies générales ou endocriniennes (hypothyroïdie, etc.), ou cause iatrogène (benzodiazépines, anticholinergiques, etc.), qui altèrent soit l'enregistrement des informations par les systèmes sensoriels, soit leur récupération en mémoire². Elle est beaucoup plus rarement en rapport avec une affection cérébrale organique, au premier rang desquelles la MA, qui altère les réseaux neuronaux impliqués dans la mise en mémoire ou dans le stockage des informations. Cette éventualité n'est pas la plus fréquente puisque la prévalence de la MA est bien moins élevée que celle de la plainte mnésique liée à des perturbations attentionnelles. Il n'en n'est pas moins indispensable d'identifier ces patients, ne serait-ce que pour mettre en place un projet de soins et pour leur faire bénéficier de médicaments symptomatiques disponibles et surtout de ceux actuellement en cours de développement, qui devraient ralentir l'évolution de la maladie.

Ainsi, devant la fréquence croissante de la plainte mnésique dans la population générale, on attend du médecin généraliste qu'il joue un rôle de filtre et d'orientation. Pour cela, nous avons mis au point un outil simple qui pourrait permettre de discriminer entre troubles attentionnels et maladie de la mémoire d'origine organique dégénérative.

Méthode

“L'épreuve des 5 mots” se décompose en 2 étapes différentes (*annexe 1*).

- **La première permet de contrôler** l'encodage des informations à retenir. Cette phase consiste à s'assurer, par un rappel immédiat, que l'information a bien été enregistrée. Cela permettra d'écartier, dans le cas d'une performance diminuée lors du rappel libre, l'hypothèse d'un trouble attentionnel lors de la saisie de l'information. Pour cela, on demande au sujet de redire la liste de mots qu'il vient juste de lire en lui fournissant, si nécessaire, les indices de catégorisation sémantique, qui lui ont été proposés lors de la présentation des items. Fait important, ce n'est qu'après avoir contrôlé que le sujet a enregistré tous les mots que l'on pourra passer à la 2^e étape.
- **Cette deuxième étape consiste en l'étude de la mémorisation** proprement dite. C'est la phase de rappel différé. Après une épreuve interférente dont le but est de détourner l'attention du sujet pendant un temps suffisant, on réalise l'épreuve de rappel différé en demandant au sujet de redonner la liste des 5 mots. Une dimi-

nution de performance peut alors résulter soit d'un trouble de mémorisation par atteinte des structures temporales internes (formations hippocampiques) ou du circuit de Papez, comme par exemple au cours de la MA, soit d'un trouble de récupération des informations pourtant stockées par difficulté d'activation des stratégies de récupération, comme au cours du vieillissement normal, de certains états dépressifs ou des démences sous-cortico-frontales... Pour faire la part des choses, il suffit alors de fournir les mêmes indices sémantiques qui ont servi à contrôler l'encodage. Si le sujet redonne tous les mots, soit de façon spontanée, soit avec l'aide d'indices sémantiques, on peut considérer que les capacités de mémorisation sont préservées. Cela permet d'écartier, *a priori*, l'hypothèse d'une maladie organique cérébrale touchant les formations hippocampiques comme au cours de la MA par exemple.

Validation

C'est pour confirmer cette hypothèse qu'une large étude de validation a été mise en place au niveau national, impliquant 4 centres spécialisés : l'hôpital Salpêtrière, à Paris (Pr Dubois) ; l'hôpital Guy de Chauliac, à Montpellier (Pr Touchon) ; l'hôpital La Grave-Casselardit, à Toulouse (Pr Vellas) ; l'hôpital Sainte-Marguerite, à Marseille (Pr Michel). Cette étude a reçu le soutien des laboratoires Pharmafarm et SmithKline Beecham.

Les performances dans “l'épreuve des 5 mots” ont été évaluées chez un groupe de patients atteints de troubles cognitifs légers, ou *mild cognitive impairment* (MCI) des auteurs anglo-saxons, selon les critères de Petersen *et al.*⁸ et de la MA probable selon les critères du DSM-IV (groupe MA). Elles ont ensuite été comparées à celles de sujets se plaignant de leur mémoire et considérés comme “fonctionnels” (groupe F). Le groupe MA (n=86) était constitué de 58 femmes et 28 hommes, avec un âge moyen de 76 ans (± 7) et un score moyen du *mini mental state* (MMS) de 20,5 (± 4). Le diagnostic de MA était étayé par un bilan neuropsychologique comprenant un test de mémoire épisodique verbale (l'épreuve de Grober et Buschke), une épreuve de fluence verbale (littérale et sémantique), une épreuve de dénomination (Do80), une épreuve visuo-constructive (copie de la figure de Rey), une épreuve de mémoire visuelle (rappel de la copie de la figure de Rey) et une épreuve de fonctions exécutives (*Trail making test* A et B). Les 126 sujets du groupe F (32 hommes, 94 femmes) ont passé le même bilan. Ce groupe était constitué de sujets caractérisés par une plainte mnésique, sans qu'aucun facteur étiologique organique n'ait pu être retenu au terme du bilan neuropsychologique, neurologique, biologique et scannographique. Ils ne répondaient pas aux critères de MCI⁸. Ces

patients se répartissaient en différents sous-groupes :

- **syndrome anxieux** à partir de l'échelle de Covi (n=48, soit 31 %) ;
- **dépression** à partir de l'entretien psychiatrique et de l'échelle MADRS (n=33, soit 22 %) ;
- **syndrome anxiodépressif** (n=2, soit 1%) ;
- **plainte mnésique isolée** (n=43, soit 28 %). L'âge moyen du groupe fonctionnel était de 62 ans (± 10) et le score moyen du MMS était de 28,2 ($\pm 2,2$).

Résultats

Les résultats détaillés de cette étude seront publiés ultérieurement (Portet *et al.*, en préparation). Seuls, ceux concernant les patients MA sont présentés. La valeur seuil du score total (somme du premier rappel immédiat/5 et du rappel différé/5) a été fixée à 10 à partir de l'analyse de courbe ROC. Un score inférieur à 10 permettait de dépister 91 % des patients atteints de MA probable, avec une spécificité de 87 % (tableau 1). Le score de rappel total chez les patients du groupe MA était significativement corrélé au score total (somme des 3 rappels libres et indicés) de l'épreuve de Grober et Buschke⁹ ($r=0,56$; $p<0,0001$).

Discussion

Le rappel d'une liste de mots après délai est le paradigme habituellement utilisé pour évaluer les capacités de mémoire épisodique en pathologie. Il sollicite les 3 étapes fondamentales de la mémoire à long terme : l'enregistrement des informations, leur mise en mémoire proprement dite et leur récupération après délai (*encadré 1*). Chacune de ces 3 étapes est vulnérable en pathologie pour des raisons différentes². L'enregistrement est lié à la capacité d'allocation de ressources attentionnelles : pour cette raison, il est perturbé au cours des syndromes confusionnels, de la dépression ou de la prise de médicaments qui diminuent l'attention (benzodiazépines, anticholinergiques, etc.). La mémorisation, c'est-à-dire la transformation de l'événement perçu en trace mnésique, dépend d'un réseau neuronal bien identifié : le circuit hippocampo-mamillo-thalamique, ou circuit de Papez. Elle est altérée après lésion bilatérale de ce circuit, comme dans le syndrome de Korsakoff ou dans la MA. La récupération, enfin, nécessite l'activation de stratégies sous la dépendance des lobes frontaux. Elle est diminuée au cours des démences fronto-temporales, voire au cours du simple vieillissement.

Ainsi, un trouble du rappel d'une liste de mots impose d'identifier à quel niveau se situe la perturbation. C'est l'intérêt de "l'épreuve des 5 mots" qui, par construction même, permet de préciser la cause du déficit. Le contrôle

Tableau 1

Sensibilité et spécificité de "l'épreuve des 5 mots"

Nombre de patients correctement classés par "l'épreuve des 5 mots"

Population	Score aux "5 mots"	MA*	Fonctionnel**
< 10	n=86	78	8
= 10	n=126	16	110
Sensibilité = 91 % ; spécificité = 87 % ; VP+*** = 83 % ; VP- = 93 %			

* MA : groupe de patients souffrant de maladie d'Alzheimer.

** Fonctionnel : groupe de patients se plaignant de troubles mnésiques d'origine fonctionnelle.

*** VP : valeur prévisionnelle.

de l'enregistrement dans la première phase de l'épreuve permet d'écarter artificiellement un trouble attentionnel à l'encodage. De plus, après le rappel différé, il est possible de faire la part entre un trouble de mémorisation ou une simple difficulté de récupération en fournissant les indices sémantiques qui ont servi à l'enregistrement. L'étude de validation confirme le pouvoir discriminant de "l'épreuve des 5 mots" chez des sujets qui ont des troubles de mémoire de nature soit fonctionnelle soit organique en rapport avec une MA. Elle permet en effet de distinguer avec une très bonne sensibilité et spécificité les patients atteints d'une démence de type Alzheimer probable, de ceux dont la plainte mnésique est d'origine fonctionnelle. La performance des patients atteints de MA se caractérise par un rappel libre diminué et une aide partielle de l'indication, responsables d'un score total < 10. Ils ont aussi tendance à produire des intrusions, souvent prototypiques. Ce profil de performance rappelle

Encadré 1

Les 3 étapes de la mémoire qu'il faut évaluer devant un trouble du rappel

1. L'encodage

L'encodage est perturbé lors des troubles attentionnels, comme au cours de :

- la dépression
- les états confusionnels
- la prise de certains médicaments : benzodiazépines, anticholinergiques, etc.

2. La consolidation

La consolidation est perturbée lors des lésions du circuit de Papez et notamment de l'hippocampe, comme au cours :

- de la maladie d'Alzheimer ;
- de l'encéphalite herpétique ;
- du syndrome de Korsakoff.

3. La récupération

La récupération est perturbée en cas de dysfonctionnement exécutif, comme au cours :

- de la démence fronto-temporale et sous-cortico-frontale ;
- de la dépression ;
- voire du vieillissement normal.

Annexe 1

“L'épreuve des 5 mots”**• Présentation de la liste**

Montrer la liste des 5 mots (musée - limonade - sauterelle - passoire - camion), disposés de haut en bas sur une feuille, et dire : « *Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de les retenir, car je vous les redemanderai tout à l'heure.* »

Une fois la liste lue, et toujours présentée au patient, lui dire : « *Pouvez-vous me dire, tout en regardant la feuille, quel est le nom de : la boisson - l'ustensile de cuisine - le véhicule - le bâtiment - l'insecte.* »

• Contrôle de l'enregistrement par le rappel immédiat

Retourner alors immédiatement la feuille et demander au patient : « *Pouvez-vous me dire les mots que vous venez de lire ?* » Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander : « *Quel était le nom de... (en fournissant l'indice correspondant) ?* » Compter le nombre de bons mots rappelés (spontanément et avec indiciage) : c'est le “score de rappel immédiat”.

Si le score de rappel immédiat est égal à 5, l'enregistrement des mots a été effectif. On peut donc passer à l'épreuve de mémoire proprement dite, c'est-à-dire au rappel différé après une tâche attentionnelle intercurrente (cf. ci-dessous).

En revanche, si le score de rappel immédiat est inférieur à 5, retourner la feuille et montrer du doigt le (ou les) mot(s) non rappelés en disant « *le nom de... est...* », puis lui demander de redonner ce (ou ces) mot(s) non rappelés en réponse à leur indice (le but étant de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots avant d'étudier la mémorisation proprement dite).

• Épreuve attentionnelle intercurrente

Son but est de détourner l'attention du sujet pendant un temps suffisant (entre 3 et 5 minutes). Le délai peut être mis à profit pour étudier l'orientation temporo-spatiale ou pour réaliser une épreuve de calcul mental, d'organisation sérielle de chiffres, du dessin de l'horloge ou du plan de la chambre...

• Étude de la mémorisation proprement dite par le rappel différé

Après l'épreuve attentionnelle intercurrente, demander au patient : « *Pouvez-vous me redonner les 5 mots que vous avez lus tout à l'heure ?* » Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander : « *Quel était le nom de ... ?* »

Compter le nombre de bons mots rappelés (spontanément et avec indiciage) : c'est le “score de rappel différé”.

• Résultats

C'est le total : score du premier rappel immédiat et score du rappel différé. Il doit être normalement égal à 10.

celui observé chez les patients MA dans l'épreuve de Grober et Buschke¹⁰. Il est caractéristique de ce que nous avons appelé le syndrome amnésique “hippocampique” et est observé au cours de la MA, même au début de l'affection¹⁰. En revanche, les sujets âgés normaux ou ceux qui se plaignent de leur mémoire sans pathologie cérébrale organique sous-jacente normalisent leur performance avec l'indiciage et atteignent ainsi le score total de 10.

Conclusion

“L'épreuve des 5 mots” est un test simple, de passation très rapide (de l'ordre de 2 fois 1 minute), efficace pour le dépistage de la MA. Il peut être facilement utilisable en pratique médicale courante, si l'on prend soin d'en respecter les consignes de passation (*annexe 1*). ■

Références

- 1 Dartigues JF, Gagnon M, Michel P *et al.* Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol* 1991; 147 : 225-30.
- 2 Dubois B. “Prodromal Alzheimer's disease”: a more useful concept than mild cognitive impairment. *Current Opinion* 2000; 13: 367-9.
- 3 Weintraub S, Mesulam MM. Four neuropsychological profiles in dementia. In: *Boller F, Grafman J* eds. *Handbook of Neuropsychology*, Amsterdam, Elsevier, 1993; 8: 253-282.
- 4 Lehericy S, Baulac M, Chiras J *et al.* Amygdalo-hippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 927-37.
- 5 Braak H, Braak E. Neuropsychological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
- 6 Lowenthal PM, Berrman PL, Buehler JA *et al.* Aging and mental disorders: a social psychiatric study. San Francisco, CA, Jossey-Bass, 1967.
- 7 Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA, Li KZH. Memory changes in normal ageing. In: *Memory disorders*. Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN eds. Chichester, Wiley 1995; 211-42.
- 8 Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- 9 Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; 3: 13-36.
- 10 Tounsi H, Deweer B, Ergis AM *et al.* Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 38-46.

Remerciements

Les auteurs remercient les Drs Alice Guibourt et Catherine Richard-Berthe (laboratoires GlaxoSmithKline) et le Dr Mignon (laboratoire Pharmafarm) pour leur aide dans l'étude de validation.