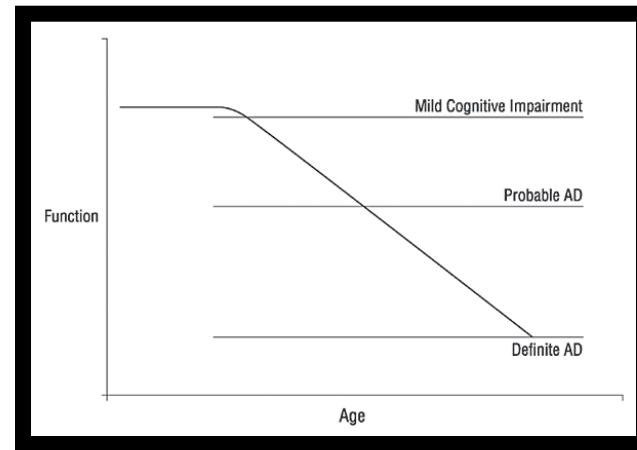


Trouble cognitif léger ou MCI (mild cognitive impairment)

Dr. Frédéric Assal, Neurologie

1. Généralités



- **Historique du MCI – mémoire et Alzheimer**
études prospectives 100-500 sujets; rappel différé↓
Marquis, 2002, Backman 2001, Chen 2001
- **Critère de aMCI de Petersen – psychométriques**
Plainte subjective, 2 tests ↓ Mémoire épisodique ($1.5 SD < N$),
pas de critères de démence (IADL, autres domaines cognitifs)
- **Taux de conversion 12-16.5%/an**
Rochester, Toronto, New-York
- **Prévalence 15-25% au-delà 75 ans**
- **Remplit un vide nosographique**
Critères DSMIV ou autres de démence

2. Pourquoi parler du MCI?

- Le praticien veut savoir quels sont les troubles prédictifs d'une maladie d'Alzheimer
- Le praticien veut savoir si autre maladie neurologique
- Le praticien veut savoir qui et quand traiter
- Intérêt scientifique

MCI pour le praticien

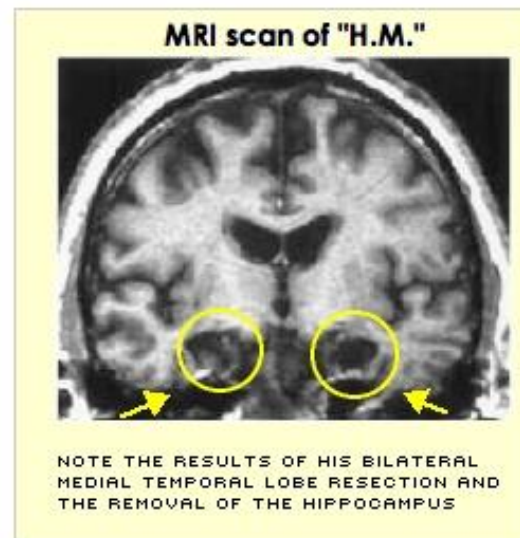
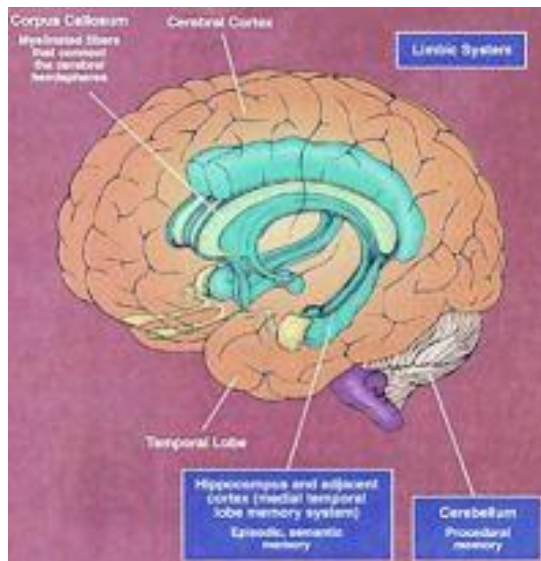


- Patient avec plainte mnésique, corroborée par l'entourage
- Pas d'atteinte des AVQ, (?pas ou peu pour les AIVQ), pas de critères de démence
- MMS 27/30, idéalement le rappel des mots est perturbé (+/- qq items orientation) ou les items calcul/attention

La mémoire épisodique

(=Mémoire à long terme)

- Des épisodes, p.ex ce que l'on a mangé hier
- Tests neuropsychologiques: liste de mots. Apprentissage. Rappel différé libre et indicé



CAVEAT MCI - MA



- Bon nombre de malades d'Alzheimer passent par le stade de « aMCI »
- Tous les MCI ne convertissent pas vers la maladie d'Alzheimer

En plus des études cliniques prospectives, données neuropathologiques où pathol corps de Lewy, grains argyrophiles, Tau

Saito Neuropathology 2007

Explosion du concept



- « Amnestic » MCI (atteinte de la mémoire) et MA
- MCI autre domaine (« non amnestic single domain ») – surtout dysexécutif
- MCI « multiple-domains » (atteinte multiple ou de plusieurs fonctions cognitives) et autres maladies

MCI multiple domains et MA (1)

- Étude prospective (population) 1315 âgés non déments, prévalence:
 - MCI amnestic (surtout hauts niveaux): 6%
 - MCI une autre fct isolée: 3-8%
 - MCI multiple domains (surtout bas niveaux) :10%

Manly, Arch Neurol 2005
- Echantillon clinique de 124 patients non déments et non déprimés
 - MCI multiple domains fréquents 1/3
 - MCI amnestic 2/3 mais en fait seulement 1/3 sont purement amnestic

Alladi, Psychol Med 2006

MCI multiple domaines et MA (2)

Suivi prospectif 1^{ère} étude:

- 30% des cas n'ont ni MCI ni démence (=amélioration)
- 21% évoluent vers MA (=123 cas)
- Risque le plus élevé pour aMCI ou MCI-langage
- 18 cas de démence: 5 VaD, 2 DLB, 2 tumeurs, 1 alcool, 1 encéphalopathie métabolique, 1 maladie psychiatrique, 6 cause indéterminée

Manly Annals Neurol 2008



MCI et maladies cérébrovasculaires

- Concept de trouble cognitif d'origine vasculaire sans démence ou « *Vascular cognitive impairment* »
- Env 20% des échantillons cliniques de patients après un AVC ou 16% de la cohorte CHS de 5000 âgés non institutionnalisés

Ballard, Int Psychogeriatr 2003; Lopez, Neuroepidemiol 2003

- Atteinte multiple et/ou des fonctions exécutives
- Imagerie: atteintes vasculaires sous-corticales, infarctus « silencieux »

O'Brien, Lancet Neurol 2003

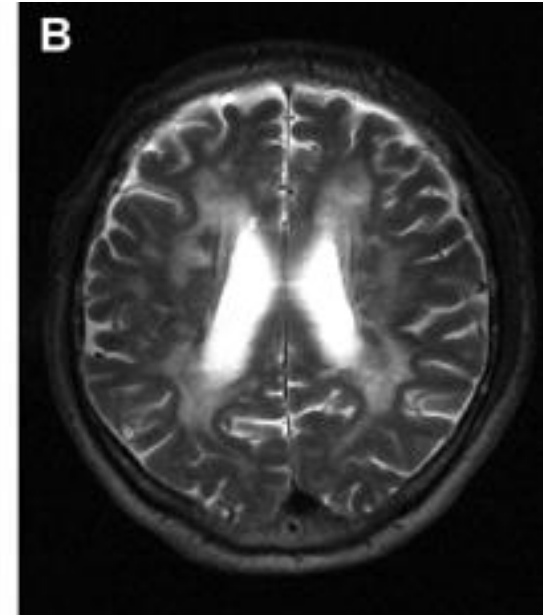
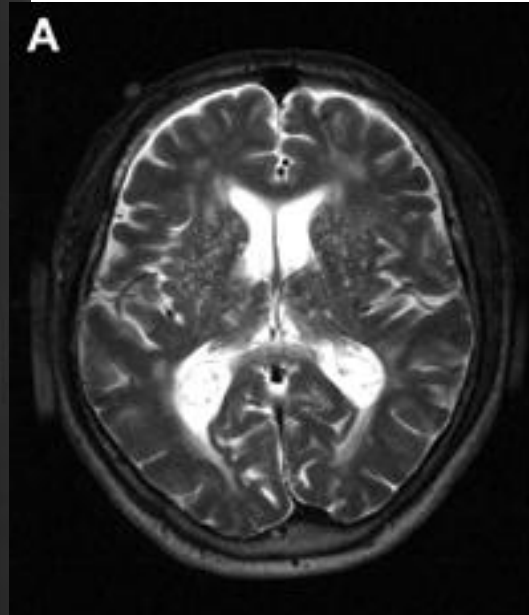
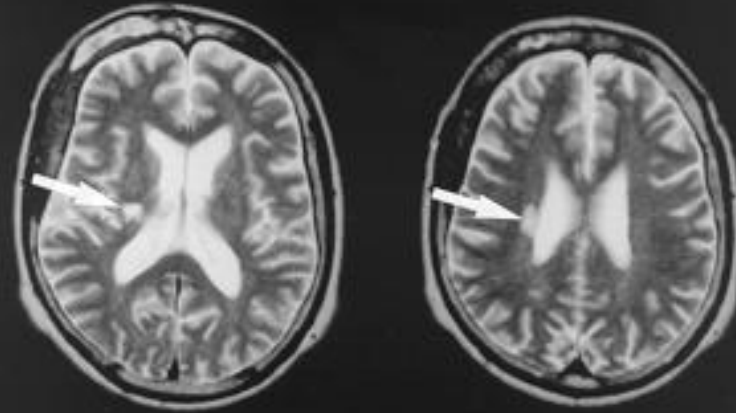
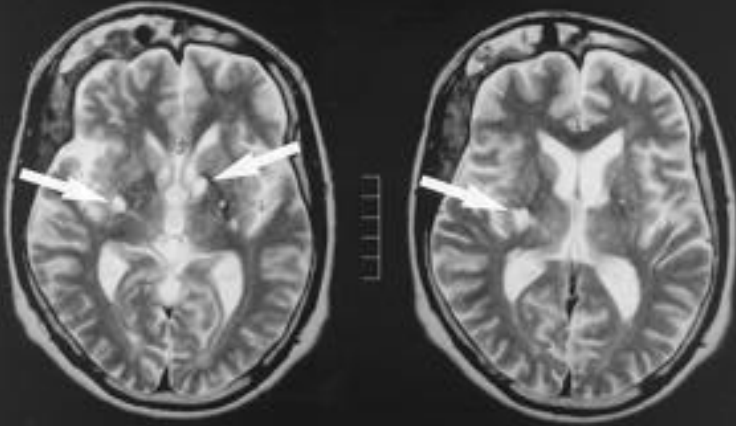
- En comparant MCI vasc+ avec MCI vasc- les premiers sont moins bons en vitesse, attention et fcts exécutives

Nordlung, Neuropsychology 2007

En pratique pour le praticien

- Antécédent d'AVC
- Signes cognitifs et neurocomportementaux, lenteur
- Signes neurologiques focaux, parkinsonisme (« lower body »)
- Marche anormale
 - déficitaire
 - apraxie de la marche
 - double-tâche
- Importance de l'IRM cérébrale (T2, FLAIR)
 - AVC
 - « AVC silencieux »
 - leucoaraïose (atteinte de la substance blanche)

Coupes axiales T2



MCI et signes extrapyramidaux, maladie de Parkinson

- Etude longitudinale de population de 2230 sujets non déments:
 - 27% de MCI
 - 16% de signes extrapyramidaux
 - association entre les 2 (surtout rigidité)

Louis, Neurology 2005
- 76 Parkinsoniens sans démence
 - 45 % le deviennent après 4 ans

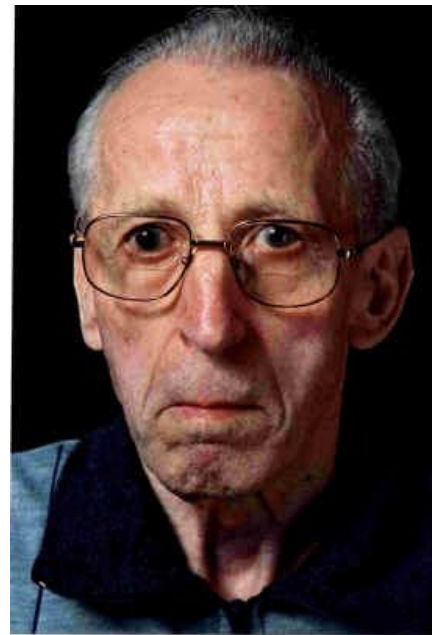
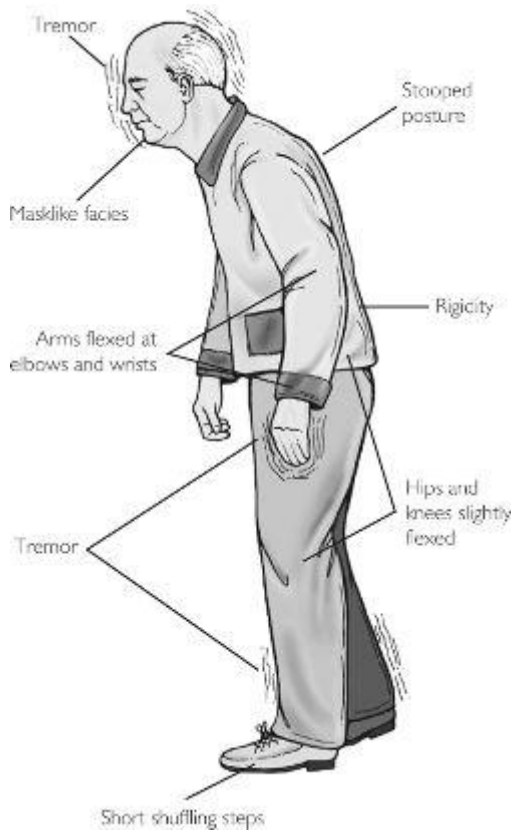
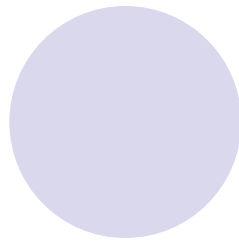
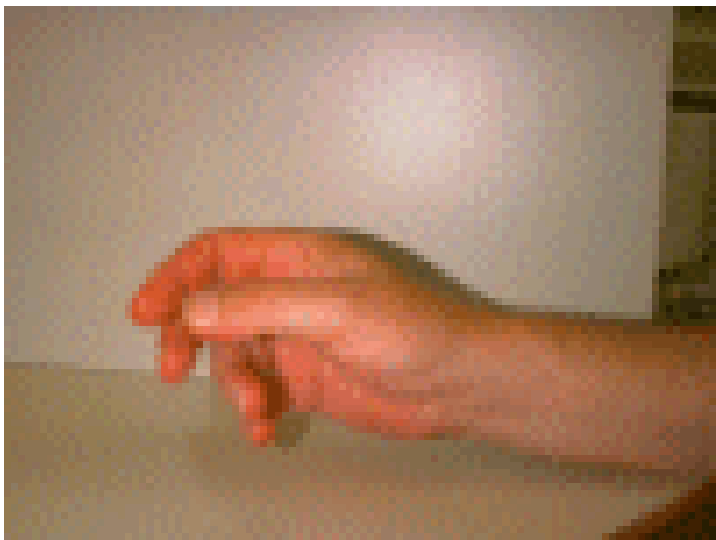
Janvin, J Geriatr Psy Neurol 2005
- Troubles exécutifs, ralentissement ou troubles visuo-spatiaux ou combinaison

Janvin; Peavy, J Int N Soc 2001



En pratique pour le praticien

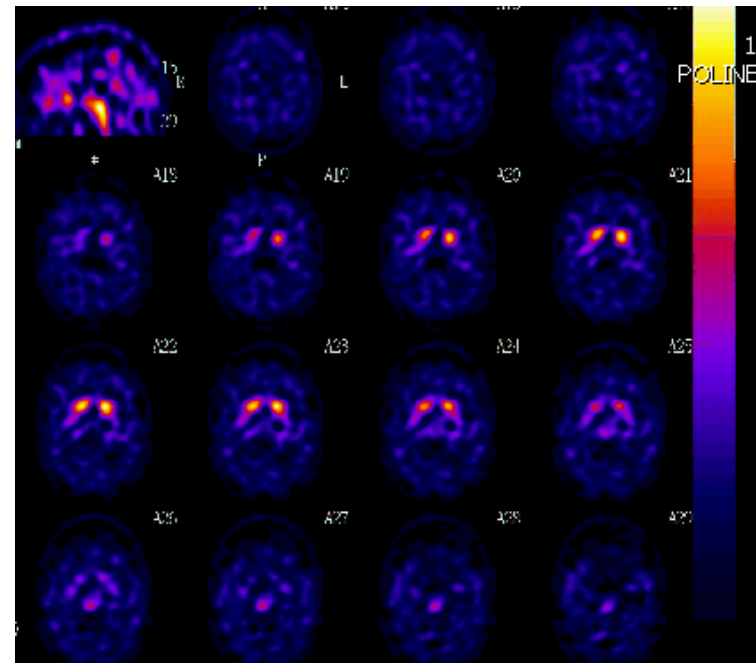
- Signes cognitifs: lenteur, tr. exécutifs
- Signes extrapyramidaux
 - tremblement
 - akinésie
 - rigidité, roue dentée
 - marche parkinsonienne
- Fluctuations attentionnelles
- Chutes
- Troubles du sommeil
- (anosmie, hallucinations)



Maladie de Parkinson et démence ou maladie à corps de lewy

- En pratique +/- la même clinique (+asym et moins axial dans MP) et la même neuropathologie (=synucléinopathie)
- Cinétique des troubles différentes
- Indication aux traitements différente
- Dans la phase pré-démence (MCI) de la maladie à corps de Lewy pas de données publiées mais expérience clinique

DAT-scan



Hydrocéphalie à pression normale

- Epidémiologie: ? 2/100.000hab
?5% des démences
- Triade classique
marche, **cognition**, troubles sphinctériens
?Rare
- pas de data pour MCI publiées mais expérience clinique
- Pronostic discuté (?sévère)
- Autres maladies associées (vasculaire, Alzheimer) –
pour certains ne contre-indiquent pas la dérivation, pour
d'autres expliquent l'épuisement de son effet
- Soustraction de LCR (40cc): fait partie du diagnostic

HPN

NPH



NPH Anatomy : Dilated Ventricles

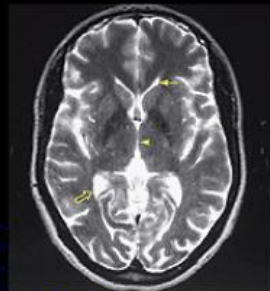


Normal ventricles

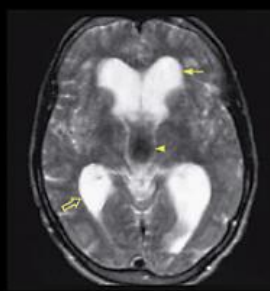


Dilated ventricles of NPH

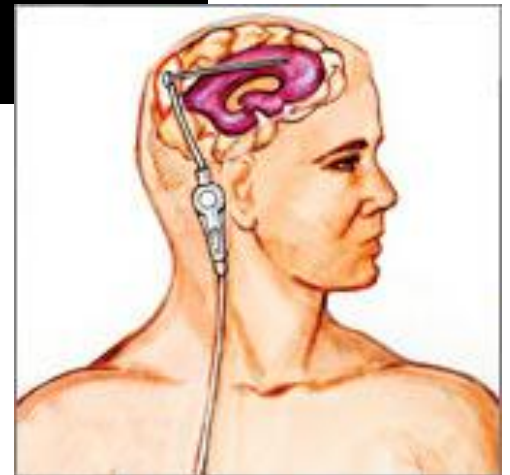
Brain Imaging (MRI)



Normal Brain



NPH



MCI et autres maladies

- SEP: ralentissement, fcts exécutives
Echantillon sur 11,8 ans >91%, Drew Arch Clin Neuropsych 07
- HIV (HIV-minor cognitive impairment), ralentissement, fcts exécutives, signes extrapyramidaux Assal RMSR 2003
- Alcool Brust JAMA 2008, Mukamal Stroke 2001
- Post-chimiothérapie
- Patients âgés traités pour une épilepsie ancienne
- Encéphalopathie hépatique subclinique
- Insuffisance cardiaque, etc...
- The Cardiovascular Health Study Cognition Study (CHS-CS) of Pittsburgh recently subclassified 136 subjects with MCI as "possible" when there were comorbidities that could explain the subjects' cognitive deficits and "probable" when there were none.

Lopez OL, Kuller LH, Becker JT . Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Arch Neurol 2007;;416–420.

MCI et médicaments

A action anticholinergique

- 10% sur >350 sujets non déments dont 80% ont les critères MCI

Ancelin BMJ 2006

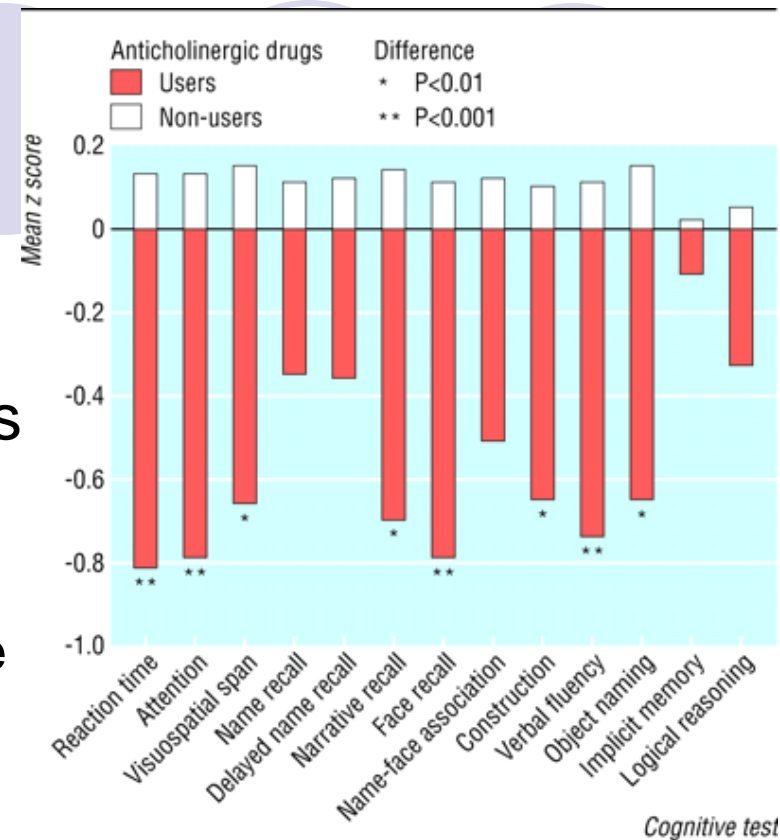
[Démence: groupe antichol +AchEIn se dégrade plus vite pour les IADL que le groupe avec AchEIn seuls]

Sinkh JAGS 2008

NB: « délirium »? Réversible?

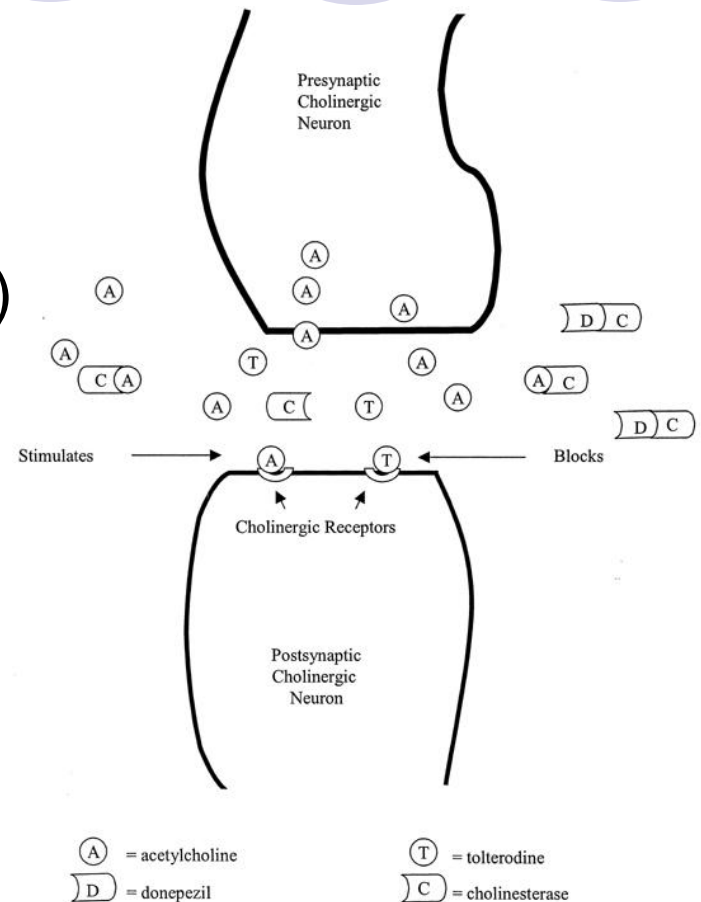
- Facteur de risque conversion MCI – démence pour la femme (OR = 1.8, 95% CI 1.0 to 3.0)

Artero JNNP 2008

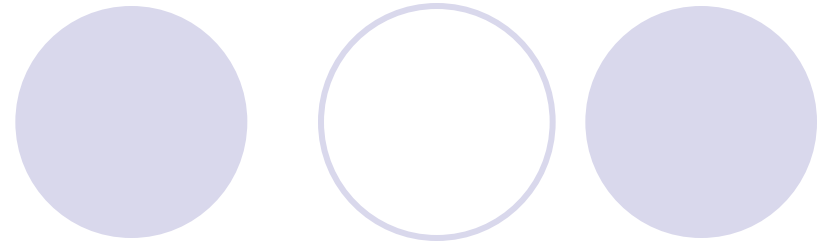


Médicaments à action anticholinergique

- antiémétiques
- antispasmodiques
- bronchodilateurs
- antiarythmiques (dont digoxine)
- antihistaminiques
- analgésiques
- antihypertenseurs
- antiparkinsoniens
- corticostéroïdes
- myorelaxants
- anti-ulcéreux
- psychotropes (anti-dépresseurs tricycliques, neuroleptiques,...)



MCI et dépression



- Pas dans la description initiale de Petersen
- Troubles cognitifs dans la dépression connus de longue date
- Certaines dépressions atypiques ou légères aussi avec troubles cognitifs sans démence
- Cave: très souvent symptômes dépressifs dans la MA débutante-MCI (pas les critères DSMIV)

En pratique pour le praticien

- Toujours rechercher des médicaments psychotropes ou une polymédication
 - surtout chez l'âgé (>75 ans)
- (Si anticholinergiques, important si prescription d'inhibiteurs de l'AchE)
- Toujours chercher des signes de dépression (≠ apathie)
 - surtout chez le « moins âgé » (65 ans)

MCI	Domaine cognitif	Examens complémentaires		Traitement	Evolution potentielle
Amnésique	Mémoire épisodique	IRM PET LCR	Atrophie T ou globale Hypométabolisme PT ↑tau/↓ β amyloïde	Discuter Donepezil	Maladie d'Alzheimer (taux de conversion environ 15%/an)
Domaines multiples	Mémoire épisodique, fcts visuospatiales, fcts exécutives	IRM	Atrophie globale	Pas de données	Maladie d'Alzheimer
			Atteinte vasculaire sous- corticale	Traiter les fact de risque vasculaire	Démences vasculaires
Domaine unique (non amnésique)	Fonctions exécutives	IRM	Atteinte vasculaire sous- corticale	Traiter les fact de risque vasculaire	Démences vasculaires
			Dilatation ventriculaire	PL soustractive	Hydrocéphalie à pression normale
			Atrophie globale ou antérieure	Pas de données	Démence à corps de Lewy, démence frontotemporale, maladie d'Alzheimer atypique, Démence HIV
	Langage	IRM	Atrophie périsylvienne gauche	Pas de données	Dégénérescence frontotemporale, maladie d'Alzheimer atypique
	Fts visuoconstructives	IRM DAT-sc	Atrophie postérieure Hypoperfusion ganglions de la base (pas de données)	Pas de données	Variante post de la maladie d'Alzheimer Démence à corps de Lewy
	Praxies gestuelles (apraxie du langage)	IRM PET	Atrophie pariétale asymétrique Hypométabolisme pariétal asymétrique	Pas de données	Dégénérescence corticobasale avec démence

« Take Home message »

(1)

- Bien que discutable, le terme de MCI remplit un espace nosographique
- Le concept de démence est un concept dépassé
- ?DSM-V (lutte avec les tenants de la maladie d'Alzheimer prodromique)

« Take Home message » (2)

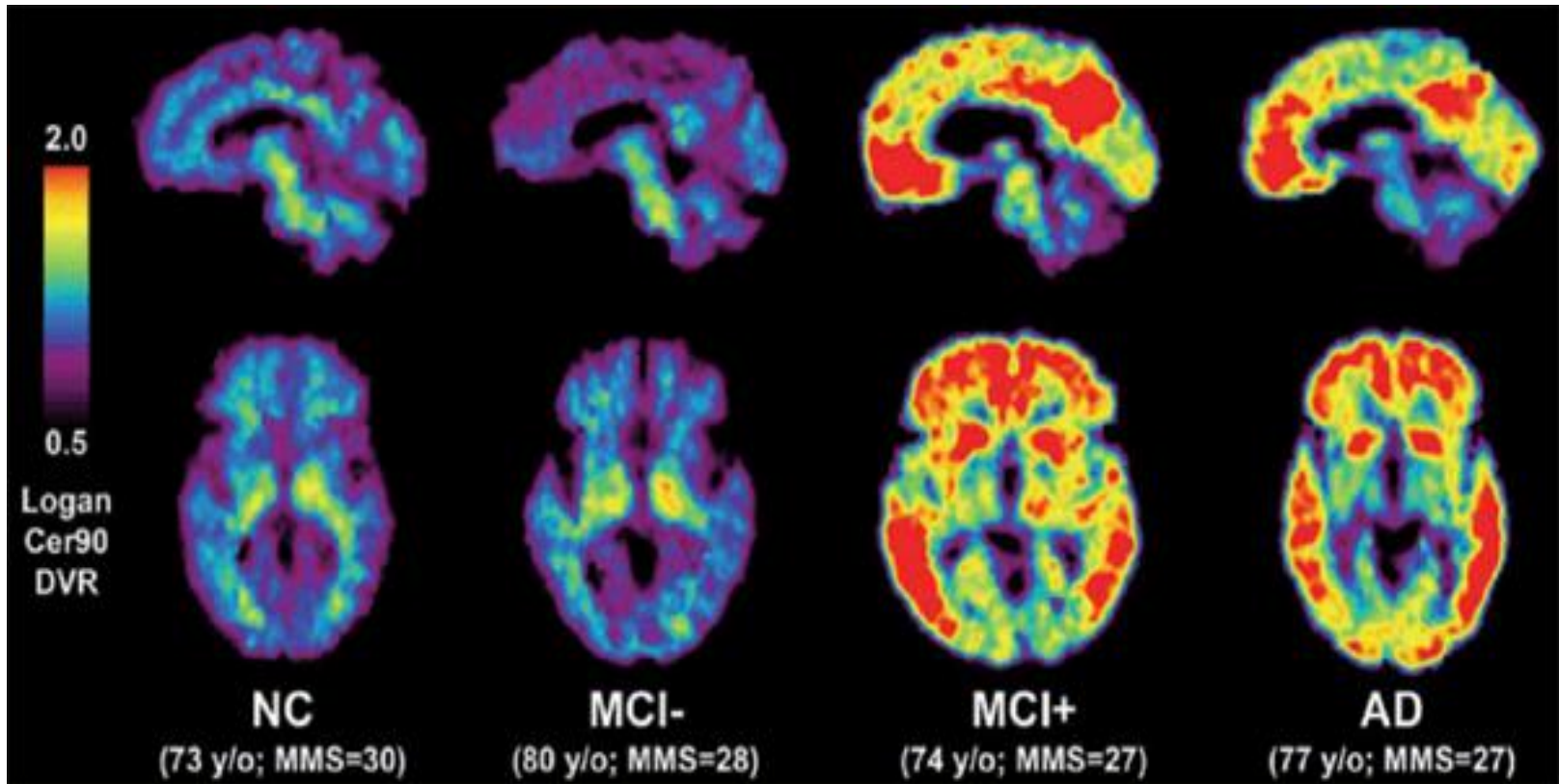
- MCI amnésique: plainte mnésique, idéalement MMS =27
possiblement MA débutante
- MCI autre domaine ou domaines multiples:
Examen spécialisé, difficile avec le MMS (si > 25)
 - Signes extrapyramidaux:
maladie de Parkinson, Pré-démence à corps de Lewy
 - Ralentissement ou atteinte des fonctions exécutives: maladies cérébrovasculaires, Parkinson, médicaments, dépression, maladie internistique
 - IRM: anomalies vasculaires surtout sous-corticales

Le futur



- Mieux caractériser les différentes formes de MCI (diagnostic), *stade de Pré-MCI*
Déclin mémoire c/o ApoE4
Caselli Arch Neurol 07
- Mieux connaître les prodromes des différentes démences, maladies neurologiques
« présymptomatiques »
 - Pour mieux les traiter (traitements dans les années à venir)
 - Pour mieux les prévenir (facteurs de risque vasculaire: poids, diabète, HTA, chol,...)
 - Cave: problème éthique et socio-économique

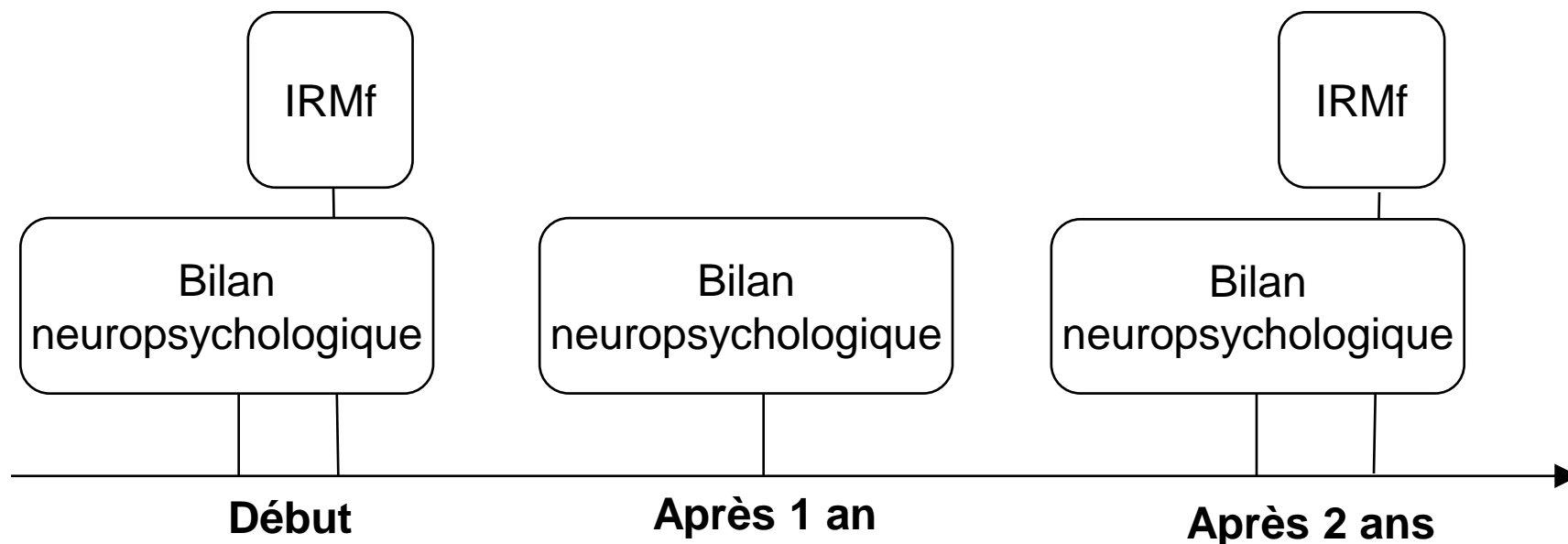
PET amyloïde- PIB



Cognitively normal control (NC), an MCI subject with no evidence of amyloid deposition (MCI-), an MCI subject with heavy amyloid deposition (MCI+), and a case with mild Alzheimer disease (AD) *Courtesy University of Pittsburgh Amyloid Imaging Group*

Buts de l'étude:

- Comparer les patterns d'activation cérébrale, durant une tâche de mémoire associative, entre des patients MCI et des contrôles, ainsi qu'entre les MCI qui vont évoluer vers une MA et ceux qui restent stables.
- Développer une tâche d'IRMf comme outil de mesure quantitative du risque de développer la MA.



Population:

- 12 patients MCI, âge = 69 ± 8 , 4H et 8F
 - (1) plainte mnésique
 - (2) activités de la vie quotidienne préservées
 - (3) fonctionnement cognitif général conservé
 - (4) mémoire anormale pour l'âge
 - (5) absence de démence
- 15 contrôles âgés, âge = 68 ± 7 , 6H et 9F



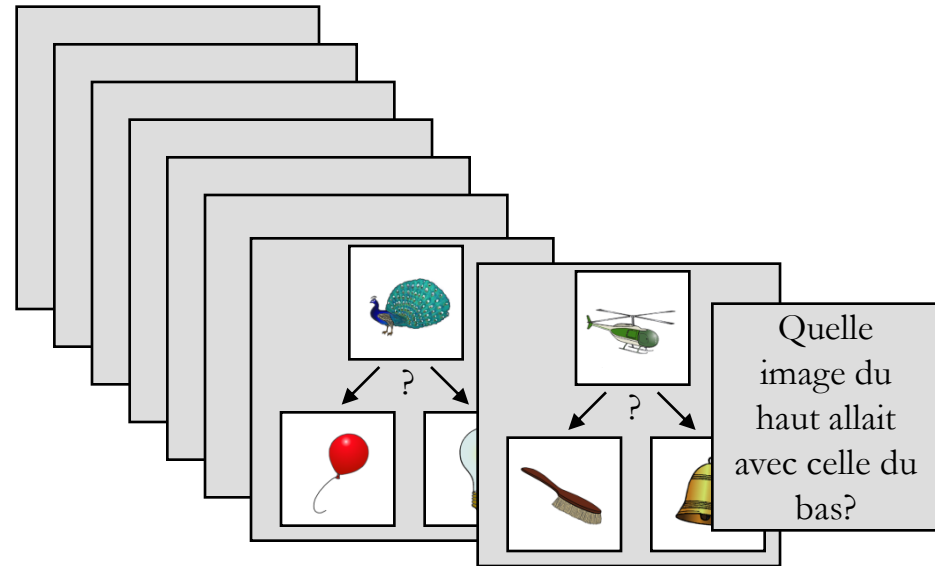
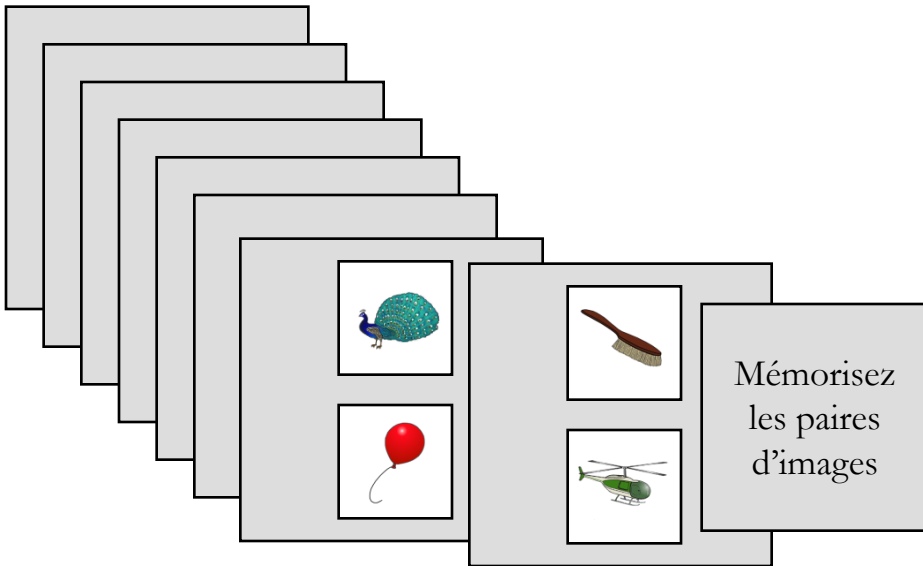
Tâche IRMf :

- Les patients doivent mémoriser des paires d'images (encodage), puis les reconnaître en choix forcé (reconnaissance).
- La tâche contient 9 séries de 8 paires d'images à mémoriser, puis reconnaître.
- La durée totale est de 25 minutes environ.

1 série

Encodage

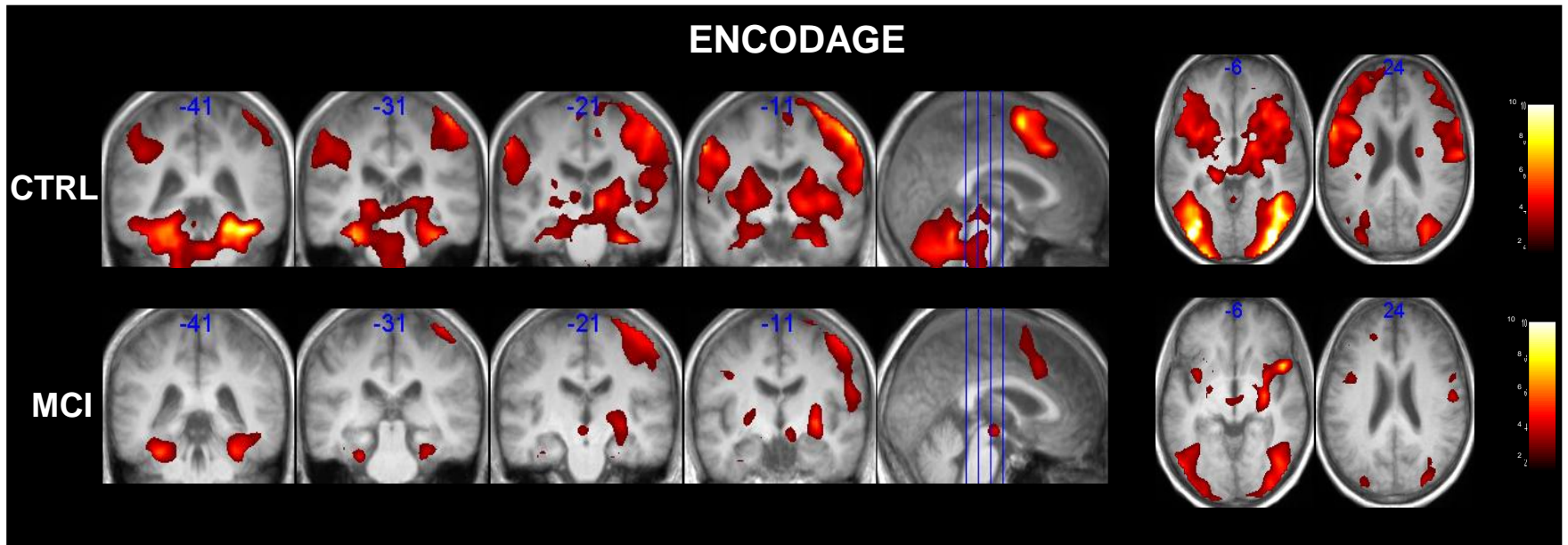
Reconnaissance



Résultats pour la phase d'encodage:

Les réseaux activés sont globalement les mêmes chez les patients MCI et les contrôles, mais l'étendue et la magnitude des activations est plus petite chez les MCI.

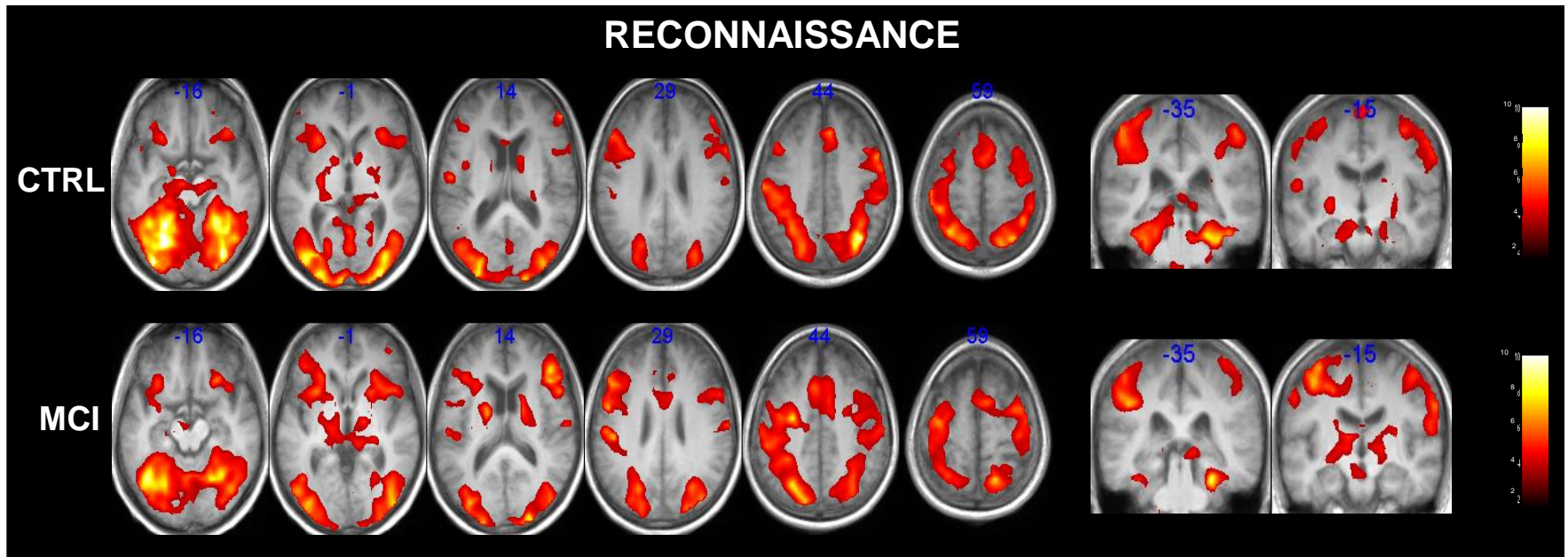
On trouve une différence inter-groupe significative dans les régions temporales bilatérales (hipp, PHG, FFG, STL), les régions pariétales bilatérales (PCun, SPL), le SFG/MFG gauche et le IFG droit.



Résultats pour la phase de reconnaissance:

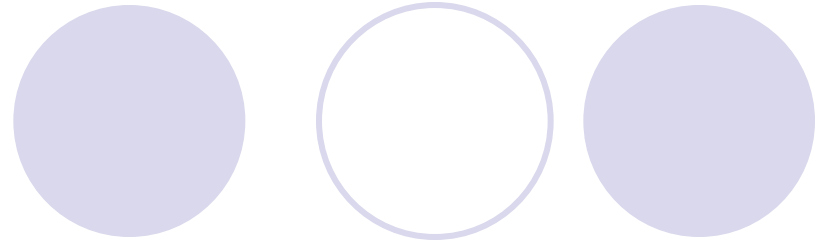
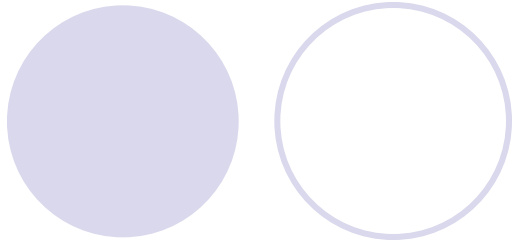
Le réseau activé est très similaire dans les deux groupes. Il inclut les régions pariétales bilatérales (PCun, SPL, IPL, PCG), temporales (Hipp, PHG, ITL, FFA) et frontales (ACC, S/MFG, VL/DLPFC).

Les patients MCI montrent moins d'activation dans les aires postérieures et temporales (incl. hipp bilatéral), mais plus d'activation dans les aires frontales (incl. M/ACC, bilateral PCG, left I/MFG).



Conclusions:

- Nos résultats corroborent ceux d'autres études qui montrent une diminution des activations (en particulier dans les aires temporales internes) durant l'encodage chez les patients MCI par rapport aux contrôles.
- Des activations frontales plus importantes chez les patients MCI, durant la phase de reconnaissance, ont également déjà été observées. Elles peuvent être expliquées par des mécanismes de compensation (modèle HAROLD).
- Notre tâche permet une distinction entre les patients MCI et les contrôles au niveau des réseaux fonctionnels qui sous-tendent l'encodage et la reconnaissance.
- Nous espérons pouvoir utiliser notre paradigme IRMf pour la prédiction, à un niveau individuel, d'un éventuel déclin cognitif.



Merci