

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Bruno GROSSIN

né le 27 Septembre 1975 à Limoges (87)

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 4 Novembre 2004

**La plainte mnésique du sujet âgé : à propos du concept de
"Mild Cognitive Impairment".**

Président : Monsieur le Professeur Olivier RODAT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Martine VERCELLETTO

A Mr le Professeur RODAT Olivier

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury

Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos remerciements et notre gratitude pour les connaissances que vous nous avez apportées

A Mr le Professeur DERKINDEREN Pascal

En vous remerciant de votre présence au sein de ce jury

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance

A Mr le Professeur VANELLE Jean Marie

En vous remerciant de votre présence au sein de ce jury

Veillez recevoir ici l'expression de notre plus profond respect

A Mme le Docteur VERCELLETTO Martine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse

Veillez trouver ici nos remerciements très sincères pour votre disponibilité et la qualité de vos conseils

PLAN

Introduction.....	p.10
I. Généralités sur la mémoire.....	p.13
I.1. Neuro-anatomie descriptive et fonctionnelle	p.13
I.2. Neurochimie de la mémoire.....	p.21
I.3. Nos différentes mémoires.....	p.23
I.3.1. La mémoire sensorielle.....	p.24
I.3.2. La mémoire à court terme.....	p.24
I.3.3. La mémoire à long terme.....	p.26
I.3.4. La métamémoire.....	p.33
II. Le concept de déficit cognitif léger ou MCI.....	p.34
II.1. Historique.....	p.34
II.1.1. Les syndromes.....	p.34
II.1.2. Les échelles de démence.....	p.42
II.2. Epidémiologie.....	p.45
II.2.1. L'incidence et la prévalence.....	p.45
II.2.2. La mortalité.....	p.49
II.2.3. L'institutionnalisation et l'incapacité	p.50
II.2.4. Le taux de conversion en maladie d'Alzheimer	p.50
II.2.5. Les facteurs de risque.....	p.54
II.3. Le concept de MCI aujourd'hui.....	p.55
II.3.1. Définitions.....	p.55
II.3.2. Le profil neuropsychologique.....	p.60

II.4. Les marqueurs biologiques.....	p.63
II.4.1. Les marqueurs génétiques.....	p.63
II.4.2. Les marqueurs biochimiques.....	p.64
II.4.3. A propos du MCI.....	p.71
II.4.4. Limites de l'utilisation des biomarqueurs.....	p.76
II.5. Les apports de l'imagerie médicale.....	p.76
II.5.1. Imagerie morphologique.....	p.77
II.5.2. Imagerie fonctionnelle.....	p.82
II.6. La neuro-pathologie.....	p.94
II.6.1. Dans la maladie d'Alzheimer.....	p.95
II.6.2. Dans le MCI.....	p.96
II.7. Les perspectives thérapeutiques.....	p.97
II.7.1. Généralités.....	p.97
II.7.2. Les médicaments potentiels d'après la classification de Kruger.....	p.99
II.7.3. Les autres médicaments potentiels.....	p.106
II.7.4. La thérapeutique non médicamenteuse.....	p.110

III. Conduite à tenir chez un patient âgé ayant un déficit cognitif léger.....p.114

III.1. L'interrogatoire.....	p.115
III.1.1. Les antécédents.....	p.115
III.1.2. La sémiologie de la plainte mnésique.....	p.115
III.1.3. Quels sont les traitements en cours ?.....	p.119
III.1.4. Quels sont les enjeux éthiques ?.....	p.119
III.2. L'examen clinique.....	p.120
III.2.1. L'examen physique.....	p.120
III.2.2. L'examen neuropsychologique.....	p.121
III.3. Le diagnostic différentiel.....	p.136

III.3.1. La iatrogénie.....	p.136
III.3.2. Les causes psychiatriques.....	p.138
III.3.3. Le syndrome démentiel.....	p.140
III.4. En pratique.....	p.149
III.4.1. Les recommandations de l’AAN en 2001.....	p.149
III.4.2. Proposition de conduite à tenir.....	p.150
Conclusion.....	p.153
Références bibliographiques.....	p.155

Au début du XX^{ème} siècle, l'espérance de vie à la naissance était d'environ une cinquantaine d'années. Aujourd'hui en 2004, cent ans plus tard, cette espérance de vie en France est de 83 ans pour la femme et de 75,8 ans pour l'homme d'après les données de l'INED ou Institut National d'Etude Démographique (55). Rappelons que l'espérance de vie à la naissance est la durée de vie moyenne d'une génération fictive qui aurait tout au long de son existence les conditions de mortalité par âge de l'année considérée. L'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne de l'émergence de nouvelles maladies qui autrefois avaient une faible incidence. Ainsi en gériatrie, le « gâtisme » a disparu pour devenir la démence, authentique syndrome d'étiologies variables. La plus vulgarisée est une démence dégénérative, la maladie d'Alzheimer. L'étude épidémiologique française PAQUID, estime qu'aujourd'hui 600 000 à 800 000 patients sont atteints par cette démence à des degrés divers (10 ans plus tôt l'étude PAQUID estimait à 250 000 le nombre de personnes atteintes dans toute la France) (110,122). En 1990 aux Etats Unis on dénombrait 4 millions de malades Alzheimer et les estimations pour 2050 étaient de 14 millions de déments de type Alzheimer (90).

La frontière entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique est difficile à tracer car le patient est le plus souvent polypathologique et plusieurs de ces maladies sont à l'origine de troubles mnésiques. Le déclin observé est-il lié au vieillissement ? Ou est-il secondaire à une pathologie sous jacente ? Ces deux questions illustrent parfaitement l'état d'esprit des chercheurs. Si dans les 20 dernières années la plainte mnésique chez le sujet âgé était rapportée à la dépression principalement, maintenant elle est associée à une possible démence débutante. Le vieillissement peut s'accompagner d'un cortège de symptômes : douleurs, anxiété, dépression, diminution de la vision et/ou de l'audition, troubles de la

marche, perte de mémoire. C'est ce dernier symptôme qui est l'objet d'attentions particulières. En effet 80% des plus de 60 ans expriment une telle plainte. Si dans certains cas elle est transitoire dans d'autres cas elle est le prélude à d'authentiques pathologies telle une démence par exemple dont le pronostic et les enjeux familiaux, sociaux, pharmaceutiques et économiques sont majeurs.

Les enjeux économiques sont importants puisque les économistes américains ont estimé le coût annuel de la prise en charge d'un patient Alzheimer à 40 000\$ et en 2000 à l'échelle de leur pays le coût était de 412 milliards de dollars (89). Une rare étude suédoise de Wimo et coll. en 2003 s'est focalisée sur le coût des sujets MCI. La perte d'un point au MMSE se traduit par une augmentation de 2000\$ du coût de prise en charge (médicaments, aides, placement...). Pour un score de MMSE :

- entre 24 et 30 le coût global est d'environ 248 000\$ par an
- entre 10 et 17 le coût est de 2,44 millions de dollars par an
- entre 0 et 9 le coût est d'environ 3,93 millions de dollars par an (118).

Par ailleurs le nombre important de patients Alzheimer en fait une cible pour les firmes pharmaceutiques qui développent leur recherche. La reconnaissance de patients âgés ayant des troubles de la mémoire non démentiels susceptibles de développer une démence ouvre des perspectives de recherche en thérapeutique primaire non négligeables à l'échelle du monde entier pour les grands laboratoires.

L'identification des patients ayant des troubles cognitifs légers répond au concept de Mild Cognitive Impairment que définissent en 2001 Petersen et coll. de la clinique Mayo de Rochester aux USA. Ils obtinrent un consensus professionnel. La communauté scientifique a prouvé que la maladie d'Alzheimer est l'aboutissement d'un long processus pathologique initié plusieurs années avant qu'elle ne soit délétère et que donc si thérapeutique il y a, elle doit être envisagée précocement. Ainsi grâce à l'affinement du concept de MCI, on a pu isoler une population âgée à risque de démence. Mieux connaître l'histoire de la maladie c'est mieux envisager des stratégies thérapeutiques. C'est aussi assurer un meilleur accompagnement du patient et de la famille en ne les laissant pas sans réponse, source d'angoisse ou d'abandon. Le médecin soigne le malade quand il le peut mais aussi il l'accompagne tout le long de son parcours. Une meilleure identification des patients à risque évitera au maximum des catastrophes familiales et humaines. Dans une étude récente sur une population très âgée (93 à 107 ans) Eva Hurst (117) confirme qu'il est possible d'atteindre ces âges avec des capacités cognitives normales en l'absence de lésions neuro-pathologiques de la

maladie d'Alzheimer (résultats retrouvés parmi 35 % de la population objet de l'étude), mais il ne s'agissait pas d'une étude épidémiologique. Malgré tout il est rassurant de penser que l'on peut atteindre ces âges avancés sans développer une maladie d'Alzheimer.

Ce travail a pour but de faire une mise au point pratique des connaissances sur les troubles cognitifs légers non démentiels ou Mild Cognitive Impairment. Cependant ce domaine est sans doute celui qui progresse le plus en gériatrie vu les enjeux que nous avons exposé. A l'heure où les anciens sont mis de côté dans le modèle de société occidentale peut être la médecine a-t-elle pris de l'avance en s'occupant activement des aînés et en ne disant plus « c'est normal, c'est l'âge qui veut cela ».

Dans une première partie nous expliquerons les mécanismes et les bases anatomiques de la mémoire. Puis nous ferons état des connaissances acquises jusqu'à aujourd'hui sur les troubles cognitifs légers, tant sur le plan épidémiologique que sur le diagnostic, l'imagerie, la biologie, les données anatomo-pathologiques et les perspectives thérapeutiques. Enfin dans un dernier chapitre nous exposerons la prise en charge de ces patients.

Derrière la plainte mnésique se cache les inquiétudes du patient sur ses propres capacités à faire, sur sa capacité à rester digne et sur son assurance de toujours être aimé. Cela traduit également son inquiétude sur l'image que l'autre a sur lui et sur le risque d'être une charge pour sa famille. Est-ce que les gens me voient comme je pense être ? Cette question qui hante parfois l'esprit au quotidien quand tout va bien devient un véritable poids au moment où apparaît une plainte mnésique. C'est une véritable blessure narcissique que les soignants doivent percevoir et expliquer à l'entourage. Le rôle du médecin ne se limite pas à une prescription surtout dans ces pathologies où l'arsenal thérapeutique est de portée limitée.

I.Généralités sur la mémoire

I.1. Neuro-anatomie descriptive et fonctionnelle

Actuellement, il est admis l'importance du système limbique dans le processus de mémorisation cependant le concept de stockage des données en un ou des lieux précis dans le cerveau selon la nature de l'information n'est pas vérifié (109) . On pense plus à un système éclaté et disséminé dans le cortex (67).

Le système limbique est constitué par la circonvolution du corps calleux et par la circonvolution de l'hippocampe localisées à la face interne des hémisphères cérébraux. Il joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme et des viscères ainsi que dans les mécanismes de l'émotion et de la mémorisation (47).

Au début du XX^{ème} siècle, James PAPEZ - anatomiste- individualisa une partie de ce système : le circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire appelé plus tard circuit de PAPEZ. Ce dernier constitue une structure importante dans le processus de mémorisation. C'est à l'occasion d'exérèses chirurgicales de tumeur ou de plaies de l'encéphale qu'il fut possible de l'identifier.

Son point de départ est l'union des axones des neurones de l'hippocampe ou corne d'Ammon qui en se réunissant forment le fornix et se termine dans le tubercule mamillaire. Puis les connections se poursuivent du tubercule mamillaire vers le noyau antérieur du thalamus, c'est ce qu'on appelle le faisceau mamillo-thalamique de VICQ D'AZYR. Puis les faisceaux axonaux se projettent vers le cortex frontal et vers le cortex cingulaire ou cingulum qui rejoint l'hippocampe, réalisant ainsi une boucle (44,25). Cf. *figure 1*.

I.1.1. L'hippocampe.

L'hippocampe repose sur la cinquième circonvolution temporale et est situé à la face interne des hémisphères cérébraux.

Chez un patient nommé HM en 1957 une exérèse temporale interne bilatérale due être réalisée afin de traiter une épilepsie grave rebelle aux traitements médicamenteux classiques (7). Les conséquences furent l'apparition d'un oubli au fur et à mesure mais avec conservation des capacités intellectuelles, de la mémoire d'apprentissage (ou mémoire procédurale) ,de la

Figure 1: d'après Bloom & Lazerson (19)

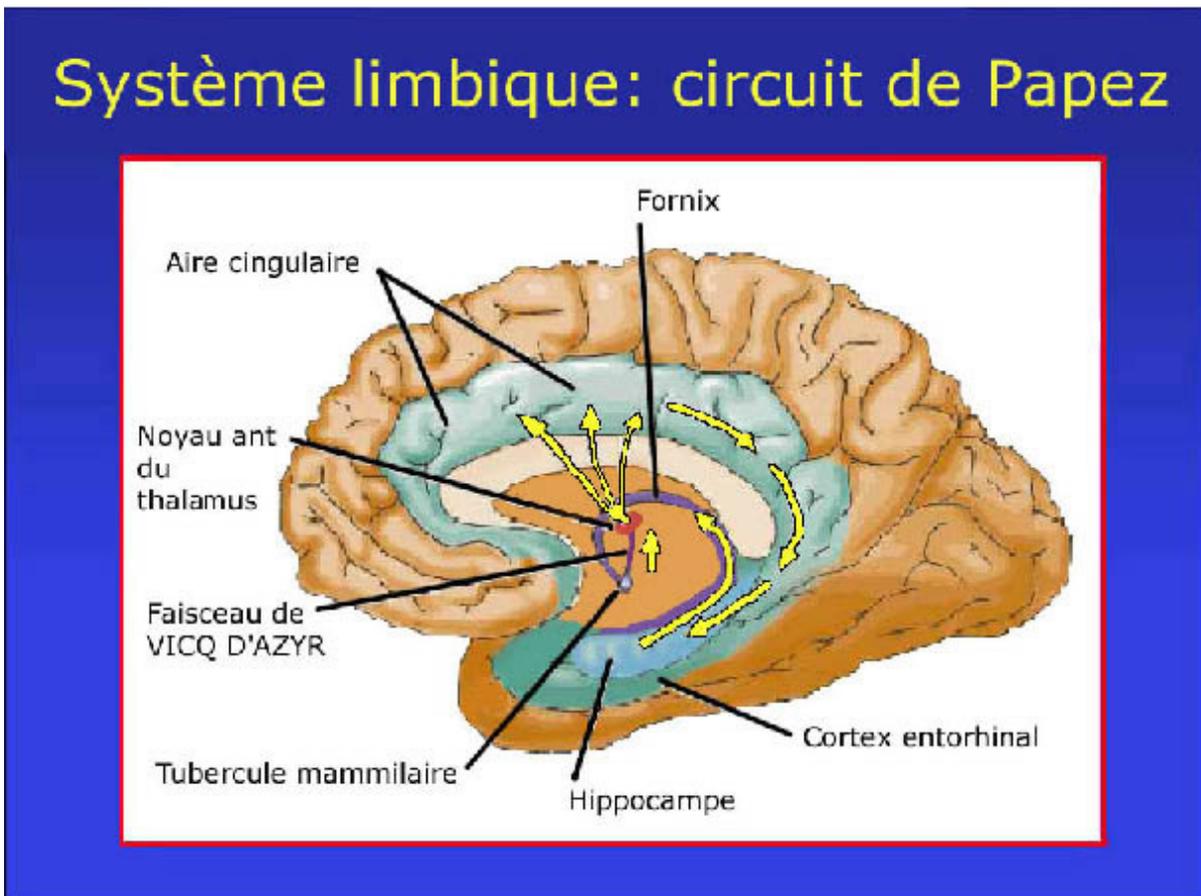
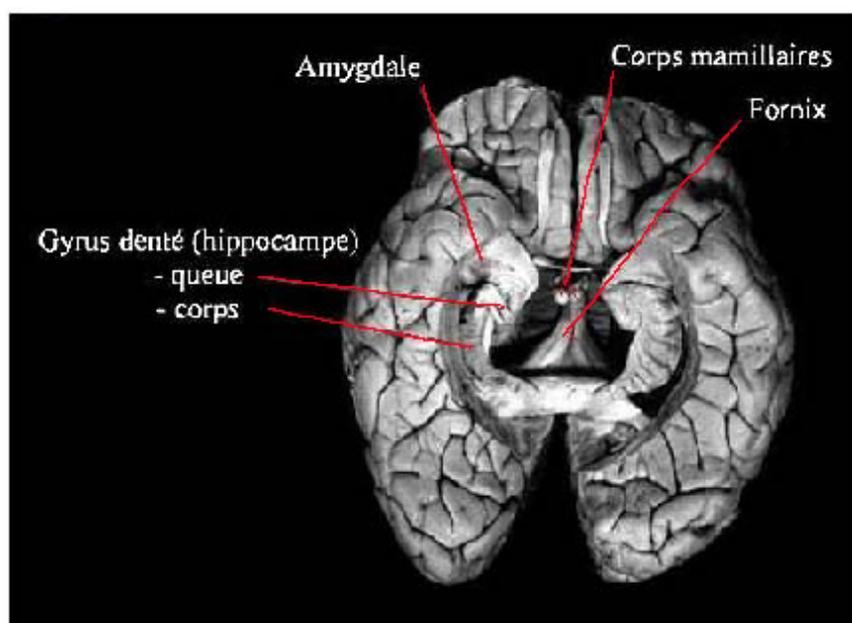


Figure 2 : vue inférieure de l'encéphale (43)



mémoire ancienne et biographique. Ces constatations amenèrent à orienter les recherches sur la mémorisation vers l'hippocampe (109).

Ainsi par l'observation clinique chez l'Homme et l'expérimentation chez le rat, on mit en évidence trois rôles pour l'hippocampe (67) :

- 1- *rôle comparateur* = l'hippocampe fonctionne comme une boucle qui compare en permanence le stimulus à une valeur affective
- 2- *rôle de carte cognitive* = l'amputation chez le rat de l'hippocampe révèle l'impossibilité pour celui-ci de mettre en place une stratégie dans un labyrinthe car il oublie le chemin déjà parcouru.
- 3- *rôle d'adaptation à une situation nouvelle* = l'atteinte de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer est responsable chez ces patients de persévérations (absence de prise en compte de nouvelles données pour une situation et répétition en permanence de la même action).

I.1.2. L'amygdale cérébrale.

Elle est constituée par un amas de noyaux cellulaires localisé à la partie antéro-supérieure du gyrus parahippocampique et est à proximité de l'extrémité antérieure de l'hippocampe au niveau de la queue du gyrus denté. Cette structure est bilatérale. *cf. figure 2*

Les amygdales cérébrales nous permettent de percevoir le monde à travers les émotions (67). Ce peut être la rage, la peur ou la joie. Lors du processus de mémorisation, elles imprègnent le souvenir d'une charge affective (109). Par exemple : « cela m'a fait plaisir et je m'en souviendrai » tout comme le caractère aversif d'un stimulus sont deux circonstances favorisant le processus de mémorisation.

La destruction bilatérale des amygdales a pour conséquence chez l'individu atteint, une incapacité d'identification des émotions d'après les expressions faciales de la personne en face de lui.

I.1.3. Les corps mamillaires.

Ce sont des reliefs arrondis situés dans l'hypothalamus près de la ligne médiane, en avant des pédoncules cérébraux et en arrière de la tige de l'hypophyse (47). *Cf. figure 2.*

Leur atteinte est responsable du syndrome de Korsakoff. Une carence nutritionnelle en vitamine B1 ou une encéphalopathie de Gayet Wernicke chez le sujet alcoolique chronique peuvent être responsables d'une dégénérescence des tubercules mamillaires (on retrouve aussi des lésions du cortex et du noyau dorso-médian du thalamus) de même qu'une cause organique (tumeur ou anoxie cellulaire lors d'un état de mal épileptique) ou traumatique.

Le syndrome de Korsakoff se caractérise par une amnésie antérograde absolue et une amnésie rétrograde relative. En effet ce sont des personnes qui vont oublier au fur et à mesure toute nouvelle information habituellement mémorisée et donc par conséquent sont incapables de répéter trois informations après trois minutes de repos ou incapables de résumer un texte en fin de lecture. La mémoire procédurale est conservée. Ces patients sont désorientés dans le temps et victimes d'un véritable « télescopage chronologique » car ils vivent dans le passé mais au présent. De plus ils sont anosognosiques c'est à dire indifférents quant à leurs difficultés mnésiques et à leurs conséquences au quotidien pour eux et leur entourage. Ils font régulièrement des fausses reconnaissances auxquelles s'ajoutent des fabulations délirantes. En outre il persiste certaines fonctions supérieures de façon constante : le calcul, le raisonnement, le jugement et les capacités intellectuelles (25).

I.1.4. Le thalamus.

Il est situé à la partie profonde de l'hémisphère de chaque côté du 3ème ventricule. Cette masse de noyaux gris est le carrefour auquel aboutissent toutes les sensibilités et les impressions sensorielles avant de repartir vers les différentes zones du cortex. Le thalamus contient de nombreux noyaux:

- le noyau latéro-ventral postérieur (noyau sensitif) où aboutissent les sensibilités superficielles et profondes, et deux noyaux moteurs : le noyau latéro-ventral intermédiaire, le noyau latéro-ventral antérieur.
- des noyaux non spécifiques, qui projettent leurs fibres sur les aires associatives du cortex. Le plus volumineux est le noyau médian dorsal qui joue un rôle dans les manifestations émotives.
- le noyau antérieur où arrive le faisceau de VICQ D'AZYR. Cf. *figure 3*

figure 3 : le thalamus d'après OUTREQUIN (86)

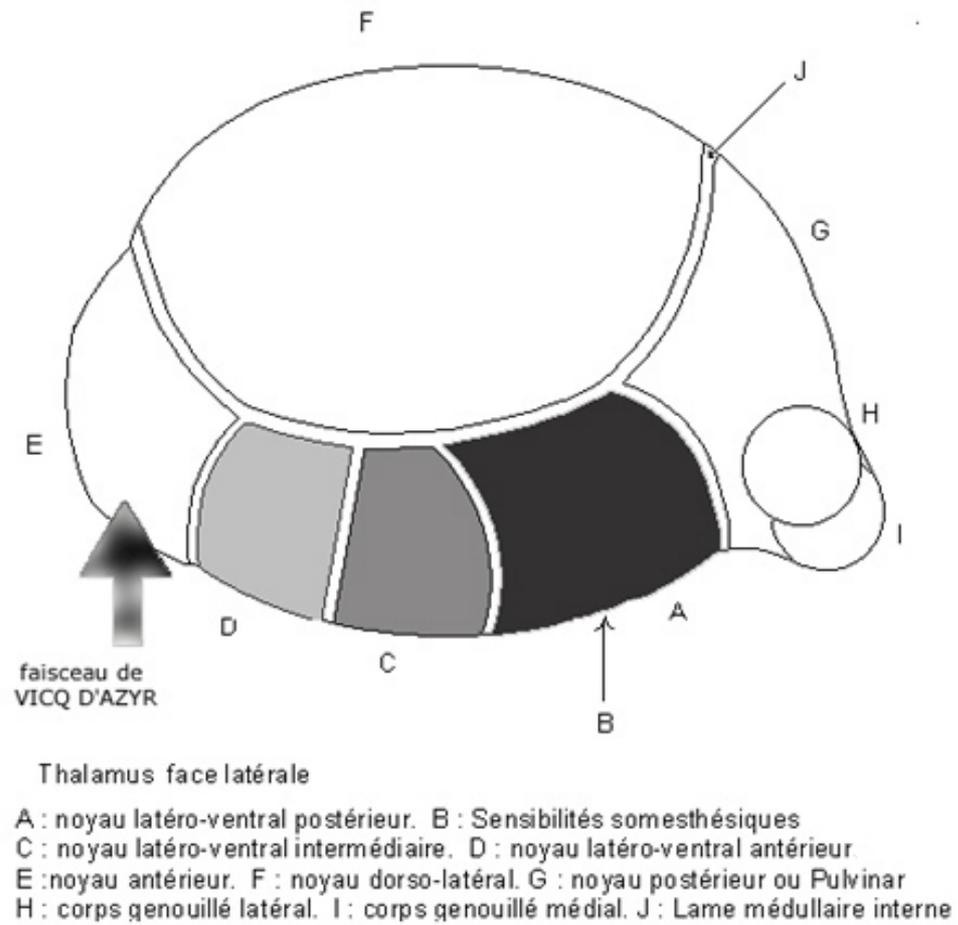
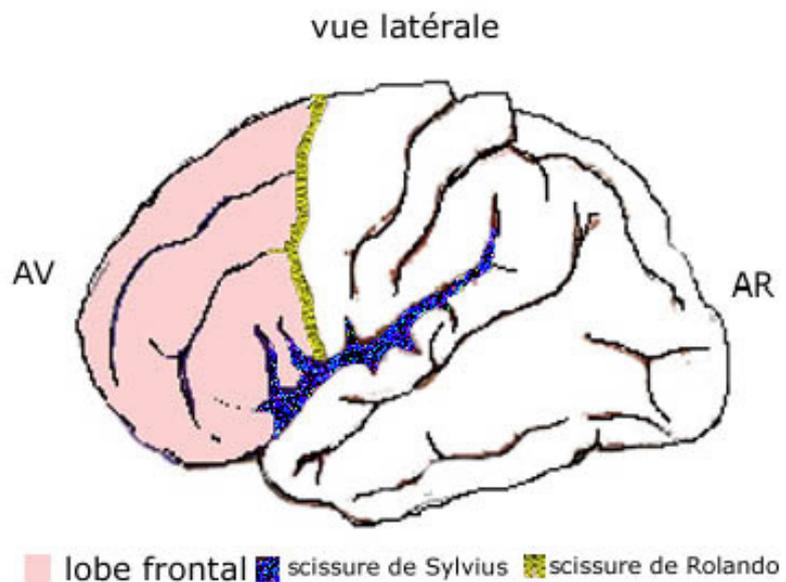


figure 4 : vue latérale du lobe frontal



I.1.5. Le lobe frontal.

C'est la structure terminale dans le processus de mémorisation. Il est localisé à l'avant de la scissure de Rolando qui sépare le lobe frontal du lobe pariétal ; et au-dessus de la scissure de Sylvius qui sépare le lobe frontal du lobe temporal. *Cf. figure 4*

Il organise dans le temps et dans l'espace l'ensemble des données enregistrées par l'encéphale. C'est par son intermédiaire et plus précisément par celui du lobe frontal droit que débute le processus de récupération d'une information stockée. Le lobe frontal gauche semble quant à lui plus destiné à la mise en mémoire d'une donnée épisodique.

Dans le syndrome frontal, l'individu a une mauvaise appréciation de la fréquence d'un événement (par exemple : il ne peut dire le nombre de fois où on lui a présenté une image) et de la séquence d'un événement (par exemple : il ne peut donner un ordre de présentation des images). De plus il a un déficit d'attention ce qui perturbe l'enregistrement d'un souvenir (109).

I.1.6. Mémorisation et système limbique.

Nous avons donc vu l'ensemble des structures anatomiques impliquées dans le processus de mémorisation. SIGNORET les a toutes rassemblées afin de définir une modélisation neuro-anatomique de la mise en mémoire. C'est une vision très simplifiée des processus mais elle correspond bien avec les observations anatomo-cliniques chez l'homme (66) *Cf. figure 5*

Les informations sensorielles qui atteignent le cortex temporo-pariétal associatif (flèche 1) sont probablement transmises au système limbique par l'intermédiaire d'une interface composée du cortex parahippocampique et du cortex cingulaire (flèche 2). Puis le stimulus entre dans le circuit de PAPEZ par le biais de l'hippocampe puis il poursuit son chemin en allant dans les tubercules mamillaires d'où part le faisceau de VICQ D'AZYR qui rejoint le noyau antérieur du thalamus d'où partent les projections neuronales vers le cortex cingulaire. Le septum, les amygdales et l'hypothalamus interviennent dans les phénomènes physiologiques (système nerveux végétatif : rythme cardiaque, sudation etc...), émotionnels et affectifs associés à la mémorisation c'est à dire qu'ils ajoutent une empreinte ou une « âme » aux souvenirs. Le codage de l'information est une étape capitale car c'est de sa réussite que dépend une bonne récupération : il est réalisé au niveau du cortex frontal.(flèche 3). Un bon codage de l'information nous donne la possibilité de situer l'information dans un

contexte plus global, voir de la transformer (exemple : transformation d'une information visuelle en information auditive). Quant au rappel de l'information, il serait sous la dépendance du cortex cingulaire et du cortex frontal. L'hippocampe permettrait le stockage des informations à court et long terme au niveau du cortex (flèche 4).

Il existe de nombreuses autres interactions entre les structures anatomiques pour lesquelles on ne connaît pour l'instant pas tous les tenants et aboutissants. Ce sont par exemple le rôle du noyau médian du thalamus ou les interactions entre le cortex frontal et le cortex sensoriel associatif.

I.2. Neurochimie de la mémoire.

De même qu'il n'existe pas une structure anatomique de la mémoire, on retrouve plusieurs neuromédiateurs au niveau de la transmission synaptique centrale. On dénombre à ce jour sept neurotransmetteurs (NT) impliqués dans le processus de mémorisation : l'acétyl choline, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acide gamma amino butyrique ou GABA, l'acide glutamique et l'acide aspartique. A cela s'ajoutent les récepteurs (post ou pré synaptiques), les neuromodulateurs (qui augmentent ou diminuent l'effet du NT), les agonistes (qui miment l'action du NT en activant ou inhibant le neurone) et enfin les antagonistes (qui bloquent l'effet du NT) (64).

I.2.1. L'acétyl choline.

C'est le médiateur des neurones cholinergiques responsables entre autre de la vasodilatation des artères et des capillaires, de la contraction et l'hypersécrétion des bronches, de la mémorisation. En effet lors d'expérimentation, l'administration d'un antagoniste de l'acétyl choline comme la scopolamine, provoque une diminution de la mémoire verbale et spatiale mais il n'y a pas d'atteinte de la mémoire procédurale.

Dans la maladie d'Alzheimer on retrouve une dégénérescence précoce des neurones cholinergiques du télencéphale (partie antérieure du prosencéphale comprenant les hémisphères cérébraux reliés par les commissures) (64).

I.2.2. La dopamine

Acide aminé précurseur des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), la dopamine est localisée dans deux systèmes anatomiques ascendants : la voie nigro-striée (locus niger et striatum) et la voie méso-limbo-corticale. Cette molécule joue un rôle dans l'activité motrice et l'initiation du mouvement, dans les phénomènes de mémoire et de cognition.

Au niveau pathologie, la maladie de Parkinson est la conséquence d'une atteinte de la voie ascendante nigro-striée. On retrouve un déficit cognitif dans la maladie de Parkinson objectivé par des tests de mémoire. De plus, il a été réalisé une étude corrélative entre les symptômes moteurs, la cognition et la dépression chez les parkinsoniens non déments sous levodopa. Il existe une corrélation négative entre la rigidité et la cognition et aucune corrélation entre la cognition et la dépression ou entre la cognition et les tremblements. La thérapie

dopaminergique introduite pour compenser le déficit en dopamine chez le parkinsonien s'accompagne d'une persistance de ces déficits cognitifs, donc il existe des lésions non dopaminergiques responsables de troubles mnésiques (64).

I.2.3. La noradrénaline.

C'est une puissante catécholamine (métabolite de la transformation de la dopamine) d'action vasoconstrictrice dont plus de 40% des noyaux cellulaires la produisant sont localisés dans le noyau locus coeruleus au niveau du tronc cérébral. Puis les axones se projettent par des voies ascendantes vers le cervelet, l'hippocampe et le néocortex.

Cet acide aminé joue un rôle important dans l'humeur, l'anxiété, l'attention sélective et la mémorisation. Des études histologiques et chimiques ont mis en évidence la destruction d'une partie de ces cellules dans la maladie d'Alzheimer (64).

I.2.4. La sérotonine.

La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine (5HT) est synthétisée par des neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans le tronc cérébral et projettent leurs axones vers les régions sous corticales et le néocortex (même schéma que pour la noradrénaline).

La fonction de la 5HT permet une régulation du sommeil, de l'humeur, de l'agressivité (des taux bas de 5 HT ont été dosés chez les suicidants) et de la mémorisation. Ainsi Hoehn-Saric et coll. (64) ont publié un cas où un patient obsessionnel et compulsif recevait des doses importantes de fluoxétine (molécule empêchant la recapture du 5HT et donc favorisant la transmission synaptique) : il présentait les symptômes des lésions du cortex préfrontal avec une apathie, des difficultés d'attention et une persévération comme dans la maladie d'Alzheimer. Une expérience en laboratoire sur des rats (éviter de chocs électriques dans un labyrinthe) renforça l'idée de l'intervention du 5HT dans le processus de mémorisation. En effet en inhibant la recapture de la sérotonine au niveau synaptique, avant la réalisation de l'épreuve du labyrinthe, on peut constater une amélioration de la mémoire chez ces rats par rapports aux rats témoins (64).

I.2.5. Le GABA.

C'est un dérivé de l'acide glutamique, médiateur chimique de la substance grise du cerveau.

Les drogues empêchant l'action de GABA sont pro-convulsivantes, à l'inverse les agonistes des récepteurs GABA ont une action contre l'anxiété (exemple : le diazépam qui est une benzodiazépine). L'action des benzodiazépines, toutes dérivées de cette molécule, est bien connue sur la mémoire puisqu'elles entraînent une amnésie antérograde. Par ailleurs elles peuvent parfois faciliter la rétention d'information antérieurement apprise en raison d'une diminution des interférences entre la fin de l'apprentissage et l'action de la molécule (64).

I.2.6. L'acide glutamique (glutamate) et l'acide aspartique (aspartate).

On a recensé 5 types de récepteurs (Rc) centraux pour ces acides aminés :

- Rc n-méthyl-d-aspartate ou NMDA
- Rc AMPA
- Rc Kaïnate
- Rc l-AP4
- Rc métabotropique

L'histologie révèle une forte concentration des Rc NMDA, AMPA et kaïnate dans le néocortex et le système limbique.

Les antagonistes des récepteurs NMDA sont anticonvulsivants et ont un rôle aussi dans la mémorisation. Une expérience d'administration chez l'animal d'un antagoniste aux Rc NMDA met en lumière un ralentissement de l'acquisition des tâches spatiales (exemple d'un rat dans un labyrinthe qui par rapport au rat témoin met plus de temps pour en sortir) (64).

I.3. Nos différentes mémoires.

On ne parle pas d'une seule et unique mémoire chez l'Homme mais plutôt de différentes mémoires. En effet il existe un polymorphisme de la mémoire. Celui-ci a été mis en évidence par l'atteinte sélective de chacun de ces systèmes à l'occasion de pathologies centrales.

A chaque corps de recherche scientifique correspond une vision différente de la mémoire. Ainsi la psychologie cognitive la définit comme un ensemble d'opérations de traitement de l'information c'est à dire qu'elle fait l'analogie entre la mémoire humaine et une machine. Pour les neuropsychologues ce sont plusieurs circuits du cerveau qui interagissent

entre eux. Enfin les neurobiologistes qui étudient la mémoire à l'échelle de la cellule attribuent ces phénomènes à des transmissions synaptiques par l'intermédiaire de molécules (7).

Jusque dans les années 1970 la psychologie expérimentale avait le monopole de la théorisation des mécanismes de mémorisation. Il y avait trois types de mémoire fonctionnant en série : la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. L'arrivée de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie à cette date fut une révolution quant à la manière de voir et comprendre ces mécanismes, notamment concernant les mémoires à court et à long terme qui ne sont plus définies comme des structures fonctionnant en série mais comme des structures travaillant en parallèle ou en même temps.

I.3.1. La mémoire sensorielle.

On intègre dans cette catégorie la mémoire des perceptions sensorielles de durée très courte, de l'ordre de la demi-seconde (20). Sa perception est inconsciente ou préconsciente selon les individus. Un exemple bien connu est les sons ou les images dites subliminales. Son étude pour la pratique clinique est inutile.

I.3.2. La mémoire à court terme.

I.3.2.1. Approche classique.

La capacité de stockage de la mémoire à court terme est limitée par ce que nous appellerons l'empan mnésique c'est à dire le nombre maximum d'unité d'information (des chiffres ou des phonèmes) que le sujet peut redonner immédiatement dans l'ordre après une seule présentation de la liste de chiffres par exemple (66). Ce nombre est une constante statistique de $7 +$ ou $- 2$ unités. Afin de définir la capacité temporelle maximale de rétention de l'information à court terme on a fait des tests chez des volontaires à qui l'on faisait faire des épreuves de calcul mental de durée variable après avoir lu une liste de nombre à restituer. La réalisation du calcul mental ou épreuve d'interférence a pour but d'empêcher la mémorisation à long terme qui implique d'autres mécanismes. Il a ainsi pu être calculé la durée de cette mémoire à court terme qui est de 18 secondes au maximum. Elle correspond à la durée minimale d'une épreuve d'interférence pour qu'un individu testé oublie la liste complète lue (20).

On a donc pu conclure que cette mémoire était de capacité limitée et était vulnérable aux interférences qui peuvent être un traumatisme crânien ou une séance d'électrochoc par exemple (25).

I.3.2.2. Conception nouvelle.

En 1970 BADDELEY A. et coll. ne parlent plus de mémoire à court terme mais de mémoire de travail. Elle est composée de sous systèmes interagissant entre eux. La nouveauté réside dans l'affirmation que la mémoire de travail fonctionne en parallèle avec la mémoire à long terme. Le meilleur exemple illustrant ce système de stockage temporaire réalisant des traitements cognitifs concomitants, est ce que font les interprètes lors d'une traduction simultanée (109).

Les sous systèmes qui composent la mémoire de travail sont au nombre de trois (20) :

- *La boucle articulatoire*, elle est la mémoire phonologique c'est à dire qu'elle permet de traiter tout ce qui est du registre des sons et de la parole. Sa capacité de stockage des informations verbales maintenues par auto-répétition est limitée. Il s'agit de son langage intérieur. Cette boucle explique les effets de similarité. En effet deux mots de consonance proche seront bien plus facilement confondus que deux mots de sens proche.
- *Le « bloc-notes » visuo-spatial*, il permet la mémorisation par l'intermédiaire d'images et la manipulation des images mentales. On citera comme exemple l'utilisation des moyens mnémotechniques pour retenir plusieurs informations. Il est sensible à l'interférence par une autre tâche distractive visuelle, mais peu sensible par l'interférence d'une tâche auditive. Ceci est conforme à la relative séparation des entrées visuelles et des entrées verbales.
- *Le sous système de supervision*, il est le maître des deux systèmes « esclaves » nommés ci dessus et joue un rôle dans le choix des stratégies cognitives.

Nous voyons là qu'il s'agit d'une vision moins uniciste de la mémorisation qui permet d'expliquer que nous pouvons comprendre une phrase lue d'un énoncé de problème et qu'en même temps nous pouvons raisonner afin de résoudre ce problème.

I.3.3. La mémoire à long terme.

Lors d'une expérience sur des volontaires on a pu mettre en évidence qu'il existait deux mémoires. La tâche consiste à faire écouter aux sujets une liste de mots sans relation entre eux puis ils doivent immédiatement en rappeler le plus grand nombre sans tenir compte de l'ordre de présentation. Les sujets ne se souviennent correctement que des premiers mots entendus (effet de primauté) et des deux ou trois derniers (effet de récence). Par contre si l'on ne fait pas un rappel immédiat mais une tâche interférente comme du calcul mental avant la restitution, l'effet de récence disparaît ; les sujets ne souviennent correctement que des premiers mots entendus. En conséquence l'effet de récence et l'effet de primauté font appel à deux systèmes fonctionnels de mémorisation différents. Ceci a permis de prouver que la mémoire à court terme et la mémoire à long terme se différencient par leur capacité de stockage et par leur durée de conservation de l'information.

De plus il a été observé que les lésions des aires corticales affectent plus la mémoire à court terme alors que les lésions du système limbique perturbent la mémoire à long terme (7). L'autre argument pour lequel on est sûr que les deux mémoires ne fonctionnent pas en série mais en parallèle vient de l'observation clinique car dans certains cas des patients ayant de sévères perturbations de la mémoire à court terme étaient toujours capables d'enregistrer des informations à long terme et ce de manière satisfaisante.

I.3.3.1. Fonctionnement de la mémoire à long terme.

La mémoire c'est la capacité pour un individu d'acquérir, de retenir puis d'utiliser ses connaissances. Ceci est permis par le triple processus de mémorisation au sein de la mémoire à long terme : le système nerveux central réalise l'encodage puis le stockage et en fonction des besoins de l'individu ou des circonstances a lieu la restitution du souvenir.

I.3.3.1.1. L'encodage

L'encodage est l'ensemble des processus conscients ou inconscients de traitement et d'élaboration d'une information pour en faire un souvenir (109). Il donne un sens et un poids à l'information. De plus il permet de faire des associations permettant de réutiliser l'information en dehors de son contexte d'encodage initial. Ainsi on classe le mot citron dans différents registres : fruit, rond, jaune, acide, méditerranée, etc.... De la profondeur de l'encodage dépend l'efficacité de la restitution. La motivation de mémorisation et l'attention

jouent un rôle capital dans cette étape (20). Par ailleurs le souvenir subit en parallèle une indexation spatio-temporelle.

I.3.3.1.2. La rétention.

L'étape suivante est le stockage définitif avec un degré d'effacement dans la mémoire et ses composantes anatomiques, biochimiques et psychologiques encore incomplètement connues à ce jour.

Il y a donc nécessité d'une consolidation afin que ne soient pas oubliées les informations. Par analogie avec l'informatique, la consolidation est le passage des données saisies de la mémoire vive (qui disparaît définitivement si l'on n'a pas fait de sauvegarde avant d'éteindre l'ordinateur) à la mémoire morte (sauvegarde sur le disque dur ou sur une disquette). Cette étape a lieu à un moment particulier du rythme circadien de l'individu qui est le sommeil. En effet ce moment privilégié du sommeil est caractérisé par une intense activité des neurones centraux avec paradoxalement une abolition du tonus musculaire et des bouffées de mouvements oculaires rapides : c'est le sommeil paradoxal (14). Ainsi l'individu se remémore inconsciemment les souvenirs acquis dans la journée pour leur laisser une trace plus ou moins forte. En phase d'éveil il existe aussi un moyen de consolider les informations acquises antérieurement. Il s'agit par exemple de ce que fait un élève lorsqu'il révise régulièrement ses leçons apprises la veille. Il réactive les circuits de mémorisation afin de laisser une trace plus forte dans la mémoire (109). De plus il y a une reconstruction inconsciente et permanente des souvenirs anciens qui sont remémorés et actualisés en fonction des souvenirs récents. Il s'agit donc de phénomènes dynamiques et non passifs qui permettront la rétention.

I.3.3.1.3. La restitution.

L'évocation du souvenir est aussi un phénomène élaboré. Il est volontaire ou non et met en jeu des mécanismes actifs qui vont travailler grâce aux indices de l'encodage. Plus un souvenir sera codé, élaboré, organisé, structuré, plus il sera facile à retrouver. Ainsi l'évocation d'un indice codé peut rappeler à la conscience une information, qui elle-même peut constituer un indice pour retrouver une autre information, etc... C'est l'effet boule de neige (109). Mais ces mécanismes complexes ne sont pas toujours aussi perfectibles. En effet un souvenir s'efface avec le temps mais ne disparaît pas complètement. C'est à dire qu'il persiste toujours une trace mnésique du souvenir mais il n'est pas accessible à la conscience qui le cherche. Qui n'a jamais eu un mot ou un nom « sur le bout de la langue » ? Il y a échec de l'évocation du mot ou du nom mais persistance du sentiment de connaissance de l'information (20).

I.3.3.2. Classification.

La classification de la mémoire à long terme ne fait pas exception à toutes les classifications....En effet elle est sujette à de nombreuses modifications par les auteurs. La polémique réside principalement sur la nature et le mode d'action de la mémoire à long terme. Il y a un consensus sur le fait que les théories actuelles distinguent schématiquement deux grands systèmes de mémoire à long terme (7). Après avoir énuméré les différents points de vue selon les auteurs, nous tenterons de faire une synthèse permettant une meilleure vue d'ensemble des mémoires à long terme.

I.3.3.2.1. La théorie de TULVING E.

Il élabore sa théorie en se basant sur l'étude de sujets cérébro-lésés et distingue alors la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire procédurale.

I.3.3.2.1.1. La mémoire épisodique.

Elle contient l'ensemble des informations et événements personnels qui sont indexés dans leur contexte spatial, temporel et émotionnel. C'est la mémoire biographique. Elle permet donc le souvenir de faits précis nous concernant et elle alimente la mémoire sémantique augmentant ainsi son registre. De plus par son intermédiaire l'individu s'oriente dans le temps et dans l'espace ; donc elle est absente chez le sujet amnésique (7). Il existe des processus de restitution de cette mémoire plus ou moins volontaires qui sont déclenchés par des stimuli pouvant permettre de revivre de façon consciente un souvenir dans sa dimension historique, spatiale et émotionnelle (20). Un exemple connu de la littérature française est la célèbre « madeleine de Proust » écrite par Marcel PROUST en 1913 dans la collection, « À la recherche du temps perdu. Du côté de chez Swann » dont voici l'extrait :

« Il y avait déjà bien des années que, de Combray, tout ce qui n'était pas le théâtre et le drame de mon coucher, n'existait plus pour moi, quand un jour d'hiver, comme je rentrais à la maison, ma mère, voyant que j'avais froid, me proposa de me faire prendre, contre mon habitude, un peu de thé. Je refusai d'abord et, je ne sais pourquoi, me ravisai. Elle m'envoya chercher un de ces gâteaux courts et dodus appelés Petites Madeleines qui semblent avoir été moulés dans la valve rainurée d'une coquille de Saint-Jacques. Et bientôt, machinalement, accablé par la morne journée et la perspective d'un triste lendemain, je portai à mes lèvres une cuillerée du thé où j'avais laissé s'amollir un morceau de madeleine. Mais à l'instant même où

la gorgée mêlée des miettes du gâteau toucha mon palais, je tressaillis, attentif à ce qui se passait d'extraordinaire en moi. Un plaisir délicieux m'avait envahi, isolé, sans la notion de sa cause. Il m'avait aussitôt rendu les vicissitudes de la vie indifférentes, ses désastres inoffensifs, sa brièveté illusoire, de la même façon qu'opère l'amour, en me remplissant d'une essence précieuse : ou plutôt cette essence n'était pas en moi, elle était moi. J'avais cessé de me sentir médiocre, contingent, mortel. D'où avait pu me venir cette puissante joie ? Je sentais qu'elle était liée au goût du thé et du gâteau, mais qu'elle le dépassait infiniment, ne devait pas être de même nature. D'où venait-elle ? Que signifiait-elle ? Où l'appréhender ? Je bois une seconde gorgée où je ne trouve rien de plus que dans la première, une troisième qui m'apporte un peu moins que la seconde. Il est temps que je m'arrête, la vertu du breuvage semble diminuer. Il est clair que la vérité que je cherche n'est pas en lui, mais en moi. [...] Je pose la tasse et me tourne vers mon esprit. C'est à lui de trouver la vérité. Mais comment ? Grave incertitude, toutes les fois que l'esprit se sent dépassé par lui-même ; quand lui, le chercheur, est tout ensemble le pays obscur où il doit chercher et où tout son bagage ne lui sera de rien. Chercher ? Pas seulement : créer. Il est en face de quelque chose qui n'est pas encore et que seul il peut réaliser, puis faire entrer dans sa lumière. Et je recommence à me demander quel pouvait être cet état inconnu, qui n'apportait aucune preuve logique, mais l'évidence, de sa félicité, de sa réalité devant laquelle les autres s'évanouissaient. Je veux essayer de le faire réapparaître. Je rétrograde par la pensée au moment où je pris la première cuillerée de thé. Je retrouve le même état, sans une clarté nouvelle. Je demande à mon esprit un effort de plus, de ramener encore une fois la sensation qui s'enfuit. Et, pour que rien ne brise l'élan dont il va tâcher de la ressaisir, j'écarte tout obstacle, toute idée étrangère, j'abrite mes oreilles et mon attention contre les bruits de la chambre voisine. Mais sentant mon esprit qui se fatigue sans réussir, je le force au contraire à prendre cette distraction que je lui refusais, à penser à autre chose, à se refaire avant une tentative suprême. Puis une deuxième fois, je fais le vide devant lui, je remets en face de lui la saveur encore récente de cette première gorgée et je sens tressaillir en moi quelque chose qui se déplace, voudrait s'élever, quelque chose qu'on aurait désancré, à une grande profondeur ; je ne sais ce que c'est, mais cela monte lentement ; j'éprouve la résistance et j'entends la rumeur des distances traversées. Certes, ce qui palpite ainsi au fond de moi, ce doit être l'image, le souvenir visuel, qui, lié à cette saveur, tente de la suivre jusqu'à moi. Mais il se débat trop loin, trop confusément ; à peine si je perçois le reflet neutre où se confond l'insaisissable tourbillon des couleurs remuées ; mais je ne peux distinguer la forme, lui demander, comme au seul interprète possible, de me traduire le témoignage de sa contemporaine, de son inséparable compagne, la saveur, lui demander de

m'apprendre de quelle circonstance particulière, de quelle époque du passé il s'agit. Arrivera-t-il jusqu'à la surface de ma claire conscience, ce souvenir, l'instant ancien que l'attraction d'un instant identique est venue de si loin solliciter, émouvoir, soulever tout au fond de moi ? Je ne sais. Maintenant je ne sens plus rien, il est arrêté, redescendu peut-être ; qui sait s'il remontera jamais de sa nuit ? Dix fois il me faut recommencer, me pencher vers lui. Et chaque fois la lâcheté qui nous détourne de toute tâche difficile, de toute oeuvre importante, m'a conseillé de laisser cela, de boire mon thé en pensant simplement à mes ennuis d'aujourd'hui, à mes désirs de demain qui se laissent remâcher sans peine. Et tout d'un coup le souvenir m'est apparu. Ce goût, c'était celui du petit morceau de madeleine que le dimanche matin à Combray (parce que ce jour-là je ne sortais pas avant l'heure de la messe), quand j'allais lui dire bonjour dans sa chambre, ma tante Léonie m'offrait après l'avoir trempé dans son infusion de thé ou de tilleul. La vue de la petite madeleine ne m'avait rien rappelé avant que je n'y eusse goûté ; peut-être parce que, en ayant souvent aperçu depuis, sans en manger, sur les tablettes des pâtisseries, leur image avait quitté ces jours de Combray pour se lier à d'autres plus récents ; peut-être parce que, de ces souvenirs abandonnés si longtemps hors de la mémoire, rien ne survivait, tout s'était désagrégé ; les formes - et celle aussi du petit coquillage de pâtisserie, si grassement sensuel sous son plissage sévère et dévot - s'étaient abolies, ou, ensommeillées, avaient perdu la force d'expansion qui leur eût permis de rejoindre la conscience. Mais, quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses, seules, plus frêles mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps, comme des âmes, à se rappeler, à attendre, à espérer, sur la ruine de tout le reste, à porter sans fléchir, sur leur gouttelette presque impalpable, l'édifice immense du souvenir. »

I.3.3.2.1.2. La mémoire sémantique.

Elle regroupe l'ensemble des connaissances de la réalité monde qui nous entoure, de la langue, des faits historiques, des idées et des concepts. Son contenu est le résultat de l'accumulation d'épisodes identiques qui répétés finissent par former une connaissance détachée de son contexte. On l'appelle aussi mémoire générique.

I.3.3.2.1.3. La mémoire procédurale.

C'est une mémoire de coordination sensori-motrice, perceptive voire même cognitive. Elle permet l'utilisation de procédures acquises dans un contexte donné à un autre contexte. On parle alors de mémoire abstraite (7). Nous pouvons ainsi grâce à elle conduire un véhicule

sans se concentrer sur le fait que notre pied droit appui sur l'accélérateur...mais avant de devenir procédurale il y a nécessité de mise en route au début de la mémoire consciente d'apprentissage. C'est donc cette mémoire qui introduit la notion d'habitude, d'habileté et du «savoir comment » (20).

I.3.3.2.2. La théorie de SQUIRE LR et COHEN N.

Ils opposent la mémoire déclarative à la mémoire procédurale.

I.3.3.2.2.1. La mémoire déclarative

Elle a trait aux faits et aux connaissances ou mémoire du « *savoir quoi* ». Par exemple la mémoire d'une personne rencontrée une seule fois est indexée et associée à son contexte spatio-temporel pour faciliter la reconnaissance ultérieure du visage de la personne rencontrée. Elle est explicite, rapide, flexible et non fiable (20).

Chez le patient HM ayant eu une exérèse temporale interne il a été observé une amélioration des performances pour les tâches procédurales à mesure de la répétition des séances d'apprentissage mais persistance de l'altération de la mémoire déclarative. Le patient était capable d'apprendre à dessiner une étoile en regardant sa main dans un miroir mais ne pouvait se souvenir quand, comment et combien de fois il avait tenté l'expérience ni même s'il avait déjà été soumis à ce type de test (7). Donc les lésions de l'hippocampe plus ou moins du diencephale ont pour conséquences une altération de la mémoire déclarative mais la mémoire procédurale est intacte.

II.3.3.2.2.2. La mémoire procédurale.

Elle prend en charge les apprentissages sensori-moteurs, perceptifs et cognitifs. C'est la mémoire du « *savoir comment* » ou du « *savoir faire* ». Elle est implicite, lente, fiable et peu flexible car l'information ne peut être restituée adéquatement dans un système de réponse autre que celui qui a été engagé au cours de l'apprentissage initial (20). Elle se distingue de la mémoire déclarative par le fait qu'elle n'utilise pas d'indexation contextuelle. En effet lorsque nous conduisons notre voiture nous ne sommes pas obligés de nous rappeler le visage du moniteur de l'auto école.

Il y a peu d'observations anatomo-cliniques qui permettent d'identifier les structures nerveuses centrales de cette mémoire. On sait que dans la chorée de Huntington qui se caractérise initialement par des mouvements dits choréiques (incoordonnés), par une

altération de la mémoire procédurale et se termine par un état grabataire et dément, on a observé des lésions des ganglions de la base du cerveau (7).

I.3.3.2.3. La théorie de GRAF P et SCHACTER D.

Ils distinguent la mémoire explicite et la mémoire implicite.

I.3.3.2.3.1. La mémoire explicite.

C'est une mémoire qui fait intervenir des mécanismes de rappel conscients de l'information stockée.

Afin de différencier ces deux mémoires on fait une épreuve chez des individus normaux ou amnésiques à qui l'on demande de lire attentivement une liste de mots. Puis on induit secondairement le rappel de ces mots en leur présentant les deux premières lettres uniquement de chaque mot (par exemple « sa » pour « sapin »). Puis on donne deux consignes afin de permettre le rappel des mots :

- L'une est explicite : « Quel mot commence par les deux lettres « sa » ?
- L'autre est implicite : « A partir des deux lettres « sa » quel est le premier mot qui vient à l'esprit ?

Chez l'amnésique on observe des performances identiques à celles de l'individu normal pour la mémoire implicite alors que la mémoire explicite est déficitaire (7).

I.3.3.2.3.2. La mémoire implicite.

Elle s'oppose en tout point à la mémoire explicite car elle fait intervenir des mécanismes de restitution inconscients. L'effet d'amorçage est implicite et rapide, c'est l'amélioration d'une performance lors d'une tâche perceptive, lexicale ou sémantique et donc il y a diminution de la latence de réponse (84).

I.3.3.3. Synthèse des mémoires à long terme.

Dans le tableau ci dessous nous tentons de rassembler les différentes théories afin d'avoir une vue globale de la mémoire à long terme et de mieux retenir les différentes mémoires exposées ci dessus en fonction des auteurs.

<u>MEMOIRE A LONG TERME</u>			
MEMOIRE EXPLICITE		MEMOIRE IMPLICITE	
<i>« savoir quoi »</i>		<i>« savoir comment »</i>	
Déclarative , flexible, consciente		Procédurale , inflexible, inconsciente, lente	Effet d'amorçage Rapide, inconscient
<u>Mémoire épisodique:</u> *Faits personnels *Indiçage *Liée au contexte, à la charge affective	<u>Mémoire sémantique :</u> *Faits historiques *Concepts *Non liée au contexte	*Habitudes *Savoirs * Apprentissage	*Amélioration d'une performance

Tableau 1 : Synthèse des mémoires à long terme

I.3.4. La métamémoire

On la désigne comme étant la connaissance du sujet sur ses propres capacités mnésiques et sur les stratégies utilisées pour mettre en œuvre la mémoire. C'est le jugement que nous portons sur nos propres capacités mnésiques (109,94).

Ainsi la métamémoire interviendra comme signal d'alarme et pourra être à l'origine de la plainte mnésique.

II. Le concept de déficit cognitif léger ou MCI.

II.1. Historique.

L'augmentation de l'espérance de vie chez l'homme et la femme à partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle s'est accompagnée de l'émergence de symptômes de plus en plus fréquents que le chercheur clinicien essaye de conceptualiser, pour certains, afin d'en améliorer l'identification et la prise en charge. Un de ces symptômes récurrents chez les aînés est la plainte mnésique ou perte de mémoire. L'attitude du corps médical était de dire « c'est normal s'il perd la mémoire, c'est l'âge ! » et aujourd'hui encore cette idée demeure bien ancrée dans les esprits populaires. Afin de mieux comprendre ce qu'est le concept de Mild Cognitive Impairment (MCI) ou déficit cognitif léger, nous allons retracer les quarante années évoquant le sujet dans la littérature médicale récente. Parmi les nombreuses classifications proposées, certaines correspondent à des descriptions de syndromes, d'autres relèvent d'échelles ordinales. La difficulté pour les auteurs aura été de distinguer le vieillissement normal du vieillissement pathologique comme le montrent les différents termes proposés soumis à la critique au fur et à mesure des années, qui n'épargne pas le dernier : le MCI que nous évoqueront plus précisément plus loin.

II.1.1. Les syndromes.

II.1.1.1. L'oubli bénin lié à l'âge.

C'est Kral qui en 1958 proposa le premier une définition opposant l'oubli bénin lié à l'âge (Benign Senescent Forgetfulness, BSF) à l'oubli malin (Malign Senescent Forgetfulness, MSF) (17). Il définit l'oubli bénin comme une incapacité à se rappeler certaines expériences du passé récent, des noms, des lieux ou des dates sans importances de façon non constante alors que l'expérience à partir de laquelle les données forment un événement peuvent être rappelés (15). L'oubli bénin étant attribué au vieillissement normal. A l'opposé l'oubli malin comporte non seulement une incapacité à se souvenir du passé récent mais aussi un syndrome amnésique avec désorientation et confabulation (76).

Ainsi en 1962, Kral publie la première étude prospective dans la revue canadienne « Canadian Medical Association » sur le suivi pendant 4 ans d'une population institutionnalisée (94 individus âgés de 60 à 90 ans) cf. *tableau 2* (76):

Tableau 1 - Incidence de décès sur un suivi à 4 ans			
Mémoire	Sujets	Nombre de décès	% de décès
Normale	40	11	27,5
"Oubli bénin"	20	8	38,2
"Oubli malin"	34	21	61,7
Total	94	40	42,6

Tableau 2 : Incidence de décès sur un suivi de 4 ans

Il distingue 3 groupes de patients : les sujets normaux (27.5% de décès), les sujets présentant un oubli malin de mauvais pronostic (61.7% de décès) et les sujets présentant un oubli bénin de meilleur pronostic (38.2% de décès).

Mais en raison d'une terminologie descriptive vague, l'oubli bénin est peu opérationnel. A partir des années 80 il sera critiqué en raison d'une augmentation notable de la population vieillissante et donc d'un regain d'intérêt pour cette catégorie de patients. C'est en tout cas le premier auteur à avoir clairement séparé l'oubli bénin du syndrome amnésique des démences.

II.1.1.2. Le trouble de mémoire associé à l'âge.

En 1986, 28 ans après Kral, Crook et al. vont relancer le débat en proposant des critères formels de diagnostic pour le déclin cognitif normal lié à l'âge chez un individu en bonne santé. Ils attirent l'attention sur le fait que la mémoire change en vieillissant. Leurs travaux seront repris la même année par le « National Institute of Mental Health » qui développe ainsi la notion de trouble de mémoire associé à l'âge (Age Associated Memory Impairment, AAMI) (5).

Les critères de ce nouveau concept d'AAMI sont d'avoir (15, 93,76):

- des sujets des deux sexes âgés d'au moins 50 ans.
- une plainte de mémoire subjective au quotidien d'installation progressive et sans aggravation soudaine dans les derniers mois (exemple : difficultés à se souvenir du nom des personnes qui viennent d'être présentées, de l'endroit où sont rangés des objets, des numéros de téléphone, des courses à effectuer ou des difficultés à restituer rapidement une information après une distraction).

- une diminution d'au moins un écart-type par rapport à une moyenne établie sur des adultes jeunes (groupe de référence) à partir d'un test de mémoire secondaire standardisé (c'est à dire évaluant la mémoire à long terme épisodique)(17).
- une préservation des fonctions intellectuelles.
- les critères d'exclusion sont : le delirium, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, les maladies inflammatoires du système nerveux central, la dépression, l'alcoolisme ou la prise de médicaments diminuant les performances mnésiques.

Toute nouveauté dans la littérature médicale n'échappe pas à la critique. L'AAMI ne permet pas de différencier le déclin purement lié à l'âge du début d'une affection dégénérative. Et l'absence de définition des stades de début des affections dégénératives avant l'apparition de la démence, ont abouti à une confusion terminologique rendant difficile la comparaison des études portant sur ce concept et les liens avec une maladie d'Alzheimer débutante (37). De plus l'AAMI est considéré comme surinclusif car la norme de comparaison était l'adulte jeune. En effet Smith et al. ont démontré que 90% des sujets âgés normaux remplissaient ces critères (93). Certains auteurs estiment qu'il n'aurait pas fallu comparer avec des normes de sujets jeunes mais selon l'âge et le niveau éducatif ou le quotient intellectuel ; d'autres trouvèrent que les critères d'inclusion étaient trop larges et les critères d'exclusion trop restrictifs car lors d'une étude sur la multimorbidité, ils prouvèrent que celle-ci n'affectait pas les performances de la mémoire (15).

Le manque de précision dans la définition et l'inflation diagnostique ne permettent pas une démarche médicale satisfaisante d'où l'abandon de L'AAMI. Selon Petersen R.C son seul intérêt est d'avoir stimulé la recherche dans les domaines de la mémoire et du vieillissement.

II.1.1.3. Une nouvelle classification : AAMI, ACMI, LLF.

Les auteurs anglophones Blackford et La Rue en réponse aux critiques de L'AAMI introduisent en 1989 trois sous types de troubles objectifs de mémoire dérivés de l'AAMI en faisant référence à des tests de mémoire secondaires verbaux et non verbaux (5).

Le premier reprend exactement les termes de l'AAMI de Crook. Le second est l'« Age Consistent Memory Impairment » (ACMI) qui regroupe des sujets dont la mémoire semble vieillir en accord avec la norme attendue qui est définie par une diminution d'une

déviations standard des sujets appariés par l'âge dans 75% des épreuves psychométriques (17). Le troisième est l'oubli associé au vieillissement ou Late Life Forgetfulness (LLF) qui est une forme plus sévère de déficit mnésique. Il s'agit d'une diminution des performances de une à deux écarts-types de la moyenne établie pour l'âge sur au moins 50% des tests effectués. Avec toujours pour ce dernier sous type des critères d'exclusion (l'âge supérieur à 79 ans en raison de l'absence de données statistiques) et des critères d'inclusion qui contrairement à Crook acceptent les patients sous traitement pour hypothyroïdie, les hypertendus et les diabétiques de type 1. Aucune étude épidémiologique n'a été réalisée pour ces trois sous types ce qui rend leur intérêt limité (15).

II.1.1.4. Le déclin cognitif associé au vieillissement.

Toujours dans le but d'affiner la séméiologie des troubles mnésiques non démentiels et en réponse aux critiques des précédents termes proposés, l'Association internationale de psychogériatrie et Lévy émettent en 1994 la notion de déclin cognitif associé au vieillissement ou Age Associated Cognitive Decline (AACD).

L'AACD fait référence à des troubles cognitifs multiples qui sont insuffisants pour les inclure dans une démence (92). Ce déclin doit être inférieur à 1 écart type en dessous de la moyenne pour l'âge et le niveau éducatif dans une des cinq fonctions cognitives suivantes : attention et concentration, mémoire et apprentissage, raisonnement, langage, fonctions visuospatiales (97,15). Il n'y a pas de restriction d'âge et l'adulte jeune n'est plus le référent pour les normes aux tests psychométriques (17). La prévalence de l'AACD est en conséquence moindre que l'AAMI (54% des patients AAMI sont AACD sur un même échantillon (15)). La durée des symptômes est d'au moins 6 mois et cette plainte est exprimée soit par le patient lui-même soit par son entourage. Les critères statistiques prennent en compte par ailleurs le sexe, l'origine raciale ou culturelle. Les affections psychiatriques anciennes ou présentes, la consommation de substances psycho-actives, les antécédents médicaux responsables d'un dysfonctionnement cérébral sont des critères d'exclusion (15).

II.1.1.5. Le déclin cognitif associé à l'âge.

Le déclin cognitif associé à l'âge ou Age Related Cognitive Decline (ARCD) est décrit dans le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual, 4^{ème} édition qui en 1994 est publié par l'association américaine de psychiatrie). Ce concept est presque identique à celui de l'AACD

car il fait référence à un « déclin objectif de fonctions cognitives lié au processus du vieillissement et qui est, compte tenu de l'âge de la personne, dans les limites de la normale. Les individus dans cette situation peuvent se plaindre de difficultés à se souvenir des noms ou des rendez-vous ou peuvent éprouver des difficultés à résoudre des problèmes complexes » (17). Autrement dit c'est une plainte mnésique qui ne peut être reliée à aucun trouble spécifique psychiatrique ou neurologique (15). Son application est difficile car il n'y a pas de critères psychométriques stricts ni de groupes sujets normaux.

Nous avons vu successivement de l'oubli bénin(BSF) au déclin cognitif associé à l'âge (ARCD), les différents points de vue des auteurs sur la plainte mnésique du sujet âgé. Ils ont pour dénominateur commun le fait que les déficits cognitifs sont une partie intégrante du vieillissement normal (89,5). Les concepts que nous allons évoquer par la suite posent le principe que les déficits cognitifs légers peuvent être dus à des pathologies sous jacentes.

II.1.1.6. Le trouble cognitif léger.

En 1993 dans la 10^{ème} édition de la Classification internationale des maladies ou ICD-10 de l'Organisation Mondiale de la Santé, le trouble cognitif léger ou Mild Cognitive Disorder (MCD) fait son apparition comme étant provisoire sans doute en l'attente de plus précis. C'est donc le premier concept à considérer que la plainte mnésique peut être reliée à un état pathologique. Il est défini comme un trouble de la mémoire, de l'apprentissage et de la concentration associé à une fatigue mentale. Cette définition est similaire à celle que proposera le DSM IV l'année suivante mais elle inclut des étiologies médicales et psychiatriques notamment l'anxiété ou la dépression (15). Des tests neuropsychologiques servent de référence et le trouble détecté est supposé être la cause du dysfonctionnement cognitif à l'exclusion de la démence, de l'ictus amnésique, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un syndrome post-encéphalitique (5). Il est applicable à tous les âges.

II.1.1.7. Les troubles neurocognitifs légers.

Comme nous l'avons dit précédemment, les troubles neurocognitifs légers ou Mild Neurocognitive Disorder (MNCD) sont un concept proposé par le DSM IV qui est similaire au MCD de L'ICD-10. C'est un trouble de la mémoire d'apprentissage mais il inclut aussi les dysfonctionnements linguistiques, perceptifs, moteurs et d'exécution centrale (97,5).

II.1.1.8. La détérioration cognitive sans démence.

C'est en 1995 qu'Ebly et coll. lors d'une étude à grande échelle sur la santé et le vieillissement au Canada, proposent le terme de « Cognitively Impaired, Not Demented » (CIND) ou détérioration cognitive sans démence ; cette proposition sera reprise par un deuxième auteur nommé Graham. Ce sont 2914 patients de plus de 65 ans qui sont sélectionnés par le Mini Mental State modifié (3MS) et un examen clinique afin de juger l'ensemble de leurs fonctions cognitives que sont la mémoire, le langage, la pensée abstraite, les capacités constructives, le jugement et la reconnaissance d'objets familiers (17). Il n'y a pas de critères d'exclusion car les auteurs avaient pour objectif la description d'un échantillon de personnes âgées représentatif de la population générale. La dépression, l'anxiété, l'alcoolisme ou des antécédents neurologiques ou psychiatriques pouvant expliquer cette perte de mémoire ne sont pas mis à l'écart contrairement à l'ICD, le DSM, le MCD et le MNCD (5). Parmi les individus CIND (16.8%) près du tiers n'ont pas d'étiologie identifiée (zone n° 8) : ils n'ont pas de troubles démentiels Cf figure 6 (34). Pour le reste, 8 % sont déments et 75,2% sont « normaux » (41).

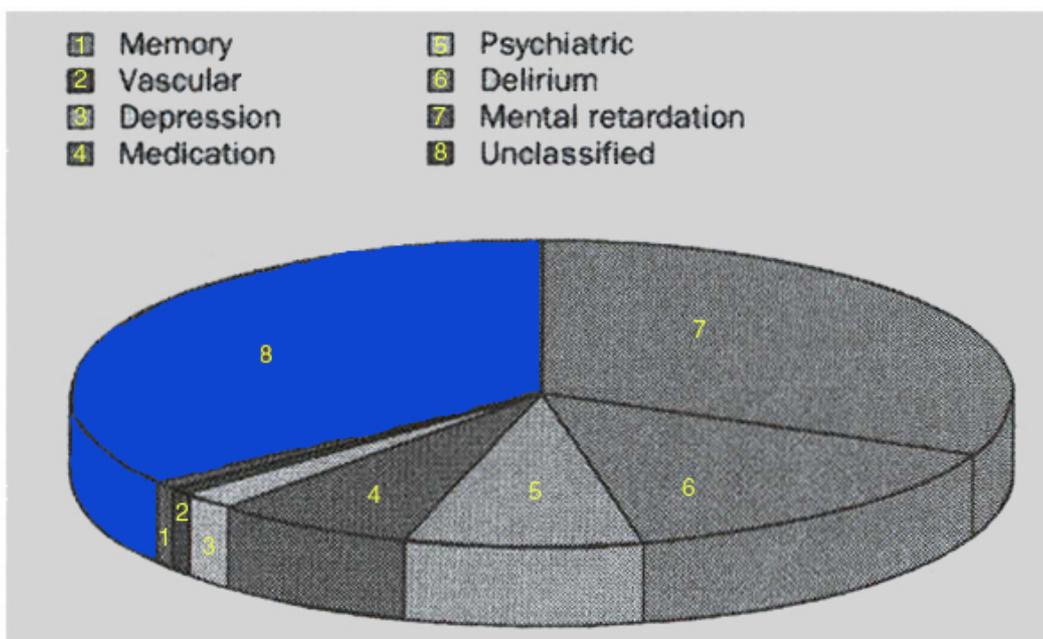


Figure 6 : Distribution des diagnostics étiologiques pour le CIND parmi les patients participant à l'étude canadienne « Canadian Health and Aging Study ».

C'est pourquoi la prévalence des sujets CIND est élevée : 29.54% chez les plus de 65 ans. Et parmi eux 13% correspondent aux critères d'AACD et seulement 0.3% aux critères du LLF (17).

II.1.1.9. Le déficit cognitif léger.

Le terme de déficit cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI) fait son apparition dans la littérature de façon sporadique à partir de 1990 sous la plume des auteurs Jonker et Hoyer. Mais ce seront Flicker et al. ,qui en 1991, seront les premiers à considérer ce groupe comme possible précurseur de la démence (17,76). Par contre ces chercheurs n'ont pas établi de véritables critères diagnostiques reproductibles pour un suivi épidémiologique. Plus tard en 1995 puis en 2001 , RC Petersen de la célèbre clinique Mayo précisera plus ces critères en faisant du déficit cognitif léger son centre principal d'intérêt de recherche et de publications. A l'occasion du grand rassemblement de l'Académie Américaine de Neurologie en 2001, Petersen et al. proposèrent une revue de la littérature médicale avec les critères d' « Evidence-Based Medecine » sur ce sujet (92). Pour preuve de l'intérêt croissant de ce concept, on rapporte 63 articles originaux en anglais comportant le terme MCI dans le titre sur une période un an entre 2001 et 2002 contre 26 dans la décennie précédente (10).

Nous n'irons pas plus loin pour ce sujet principal qui sera développé plus tard. Le tableau 3 (17,5) ci après permet de comparer les différentes classifications proposées au cours de ces dernières années et que nous avons exposé :

Concept	Auteurs	Critères	Objectivation du déclin cognitif	Critères statistiques	Groupe de référence	Pathologie sous jacente
BSF	Kral	Plainte de mémoire	Non précisé	Non précisés	Performance individuelle dans le passé	Non
AAMI	Crook	Problème de mémoire et abaissement des test cognitifs	↓ aux épreuves de mémoire secondaire	- 1 écart type	Jeunes adultes	Non
AAMI	Blacford et La Rue	Identique à l'AAMI de Crook mais standardisé	↓ à 100% des épreuves de mémoire secondaire	- 1 écart type	Jeunes adultes	Non
ACMI	Blacford et La Rue	Identique à l'AAMI de Crook mais standardisé	↓ à 75% des épreuves de mémoire secondaire	- 1 écart type	Apparié par l'âge	Non
LLF	Blacford et La Rue	Identique à l'AAMI de Crook mais standardisé	↓ à 50% des épreuves de mémoire secondaire	- 2 écart type	Apparié par l'âge	Non
AACD	Lévy	Déficit sur un test de mémoire	↓ aux épreuves évaluant les principales fonctions cognitives	- 1 écart type	Apparié par l'âge et le niveau d'éducation	Non
ARCD	DSM IV	Déclin sur un test cognitif	Non précisé	Non précisés	Non précisé	Non
MCD	ICD-10	Problèmes d'apprentissage et de concentration sur les test de mémoire	↓ aux épreuves neuropsychologiques	Non précisés	Non précisé	Oui
MNCD	DSM IV	Problèmes d'apprentissage, linguistique, moteurs, perceptifs et d'exécution centrale	↓ aux épreuves neuropsychologiques	Non précisés	Non précisé	Oui
CIND	Graham	Déficit de mémoire et score abaissé au MMSE	↓ aux épreuves modifiées du MMS	Non précisés	Non précisé	Oui
MCI	Petersen	Plainte de mémoire et déficits observés sur les tests cognitifs, mais un fonctionnement intellectuel général normal	↓ aux épreuves de mémoire	- 1.5 écart type	Apparié par l'âge et le niveau d'éducation	Oui

Tableau 3 : Les différentes classifications des sujets âgés avec de légers troubles cognitifs

II.1.2. Les échelles de la démence.

Parallèlement à la description des syndromes, différentes échelles de classification de la démence furent soumises : toutes incluent un stade préclinique de démence et se terminent au stade de démence sévère. De cette manière les échelles ordinales répartissent selon un continuum cognitif les sujets âgés allant de l'état normal à la démence sévère. Elles avaient pour but de supprimer la confusion qui existait dans les articles pour un même sujet mais avec des critères de sélection différents selon les auteurs. Il existe l'échelle CAMDEX (« Cambridge Mental Disorder of Elderly Examination ») proposée par Roth en 1986 dans le « British Journal of Psychiatry » ou l'échelle CARE (« Comprehensive Assessment and Referral Evaluation ») de Gurland en 1982 (15). Mais celles que l'on retrouve le plus dans les études sont les classifications « Clinical Dementia Rating » ou CDR (Hughes et al. en 1982 ; Moris et coll. en 1993) et « Global Deterioration Scale » ou GDS (Reisberg et al. en 1982) (37).

II.1.2.1. L'échelle CDR.

L'échelle CDR comprend 5 stades (0 ; 0.5 ; 1 ; 2 ; 3. *Cf tableau 5*) (41) comprenant chacun 6 domaines d'exploration que sont la mémoire, l'orientation, le jugement et la résolution de problèmes, les activités de la vie quotidienne que sont les soins personnels (l'habillage, la continence, la toilette, l'alimentation), le comportement social (le travail et les loisirs) et le comportement au domicile (les loisirs, l'entretien du logement) (78)

Le niveau CDR 0.5, démence discutable ou « questionable dementia » représente selon certains auteurs le stade précoce symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Ainsi les chercheurs Rubin et coll. (76) démontrèrent pour la première fois en 1989 l'existence d'une phase pré-démentielle de la maladie d'Alzheimer qui est caractérisée par des troubles isolés de la mémoire lors d'une étude de 84 mois avec confirmation neuropathologique sur 11 des 16 patients inclus. Ils attribuèrent ce stade de « Very Mild Dementia of the Alzheimer Type » à celui de CDR 0.5 *Cf tableau 4*.

Tableau 3 - Very Mild Dementia of the Alzheimer Type stade CDR 0,5 (3-5).	
Nature du trouble	Stade CDR 0,5
Mémoire	Oublis légers sans conséquence, restitution partielle des événements, oubli bénin.
Orientation	Bien orienté, mais quelques difficultés légères pour situer la chronologie des événements.
Jugement	Légères difficultés à résoudre les similitudes et les différences.
Comportement social	Les activités habituelles professionnelles sont légèrement perturbées.
Comportement au domicile	Vie domestique, loisir et intérêts intellectuels légèrement perturbés.
Soins personnels	Complètement autonome.

tableau 4: critères spécifiques du CDR 0.5 (76)

Stade GDS	Stade clinique	Caractéristiques cliniques	Diagnostic
1 = pas de déclin	Normal	Pas de plainte, pas de déficit patent à l'examen.	Normal
2 = déclin très léger	Oubli	Plainte subjective. Aucun retentissement social ou professionnel. Auto-évaluation adaptée.	Vieillessement normal
3 = déclin léger	Début de confusion	Premier déficit clair. Difficultés dans certaines activités. Déficit mnésique objectif seulement à l'examen poussé. Anxiété légère à modérée.	Compatible avec un Alzheimer incipiens
4 = déclin modéré	Confusion	Déficit clair lors d'un examen clinique soigneux. Incapacité d'effectuer des tâches complexes. Déni. Un abaissement des affects et un comportement d'évitement ou de fuite des situations difficiles peuvent être observés.	Démence de type Alzheimer légère
Stade CDR	Stade clinique	Caractéristiques cliniques	Diagnostic
0		Stades établis selon le score obtenu dans	Normal
0,5		6 domaines devant être explorés spécifiquement : mémoire, orientation, jugement, sociabilité,	Démence discutable
1		activités domestiques, loisirs, soins personnels.	Démence légère

tableau 5 : critères partiels des échelles GDS et CDR d'après Mahieux F (41)

II.1.2.2. L'échelle GDS.

L'échelle GDS comprend 7 stades d'intensité progressive. Les deux premiers niveaux correspondent à des sujets cognitivement normaux sans plainte mnésique (stade 1) ou avec une plainte purement subjective (stade 2). Le stade 3 correspond à des degrés de troubles cognitifs qui n'ont toutefois ni une intensité ni un retentissement suffisant dans la vie quotidienne pour remplir des critères de démence du DSM (37). Les autres stades correspondront à une démence à des degrés progressifs pour arriver au dernier niveau, le stade 7 qui est une démence de type Alzheimer sévère *Cf tableau 5*.

II.1.2.3. Critique des échelles.

Tout comme les classifications par syndromes, les échelles de stade de la démence inscrites dans un continuum cognitif n'ont pas échappé à la critique qui ne peut être que progressiste dans la recherche. Le principal reproche qui leur est fait est que les stades se chevauchent dans leur définition (89) comme le montre très bien la figure 7 ci dessous tirée d'un article de synthèse de Petersen sur le MCI en 2001 :

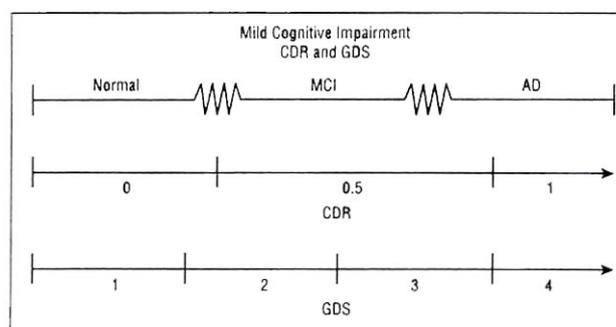


Figure 7 : Comparaison du diagnostic clinique du vieillissement normal, du MCI et de la maladie d'Alzheimer avec les échelles de classification de la démence

Ainsi on peut constater que selon les auteurs les définitions varient notablement. Le MCI correspondrait au stade CDR 0.5 (78) et aux stades GDS 2 et 3. Le stade CDR 0.5 équivaudrait au stade MCI et à la maladie d'Alzheimer légère. Le stade GDS 3 engloberait les patients Alzheimer débutants alors qu'il ne correspond pas à un stade de démence. Et enfin d'autres auteurs comme les français Laurent B. et Thomas Antérion C. (65) qualifient le MCI

comme étant d'un stade CDR 0.5 et GDS 1 et 2 sans oublier que de nombreuses autres situations conduisent à un tel tableau : la dépression masquée, la pluri-pathologie des personnes âgées.

On voit donc qu'il est difficile d'obtenir un consensus sur des définitions terminologiques qui sont le préalable à des études longitudinales prospectives de qualité et à des essais thérapeutiques optimisés.

II.2. Epidémiologie.

Les définitions exposées auparavant amènent à compliquer les comparaisons des statistiques des études rétrospectives ou prospectives sur la plainte mnésique non démentielle dans la littérature médicale. En effet nous avons vu que selon qu'il s'agisse de telle ou telle définition il y a sur ou sous-inclusion diagnostique lorsqu'on compare les études entre elles. Mais malgré tout, certaines études statistiques sont significativement proches et permettent d'établir des hypothèses voire des affirmations. L' idéal serait de réaliser une grande étude longitudinale multicentrique sur un échantillon représentatif d'une population générale avec un suivi à court, moyen et long terme. Mais ce type d'étude qui nécessite un investissement financier et humain considérable est rare. D'autres études rigoureuses existent aussi sur certaines populations ce qui induit un biais mais leurs résultats sont très intéressants. C'est le cas des études chez les volontaires vétérans du Vietnam ou celle de Bennett et coll. (11) au sein d'une communauté religieuse américaine qui a l'énorme avantage pour cette dernière d'avoir des patients qui ne déménageront presque pas et qui sont donc plus faciles à surveiller.

Plus on vieillit plus la prévalence de la plainte de perte de mémoire s'élève (65,57). Mais la plainte mnésique ne dépend pas que de l'âge : les femmes et les personnes à bas niveau éducatif s'en exprimeront plus aussi (34) même si d'autres auteurs prouvent l'absence de corrélation entre le niveau éducatif et la plainte mnésique (57). Par ailleurs il ne faut pas négliger l'effet de cohorte qui est responsable d'une amélioration des performances des sujets âgés actuels par rapport aux sujets de même âge des générations antérieures qui en proportion ont bénéficié d'un moindre niveau d'étude et aussi de conditions de vie nutritionnelles et sanitaires particulièrement différentes. Ainsi certains auteurs proposent de réviser périodiquement les normes pour l'âge au risque de sous évaluer nettement les performances normales des personnes âgées si cela n'est pas fait (41).

II.2.1. L'incidence et la prévalence.

II.2.1.1. L'incidence.

L'incidence est le nombre de nouveaux « cas de maladies qui ont commencé ou de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée, dans une population » d'après le dictionnaire des termes de médecine (47). Elle s'exprime en pourcentage d'une population par an.

Il y a peu d'études rapportant l'incidence du MCI. Cependant en 2002, Larrieu et Letenneur publièrent une étude sur l'incidence et l'évolution du MCI au sein d'une population de base. Ils chiffrèrent cette incidence à 1% par an chez les plus de 70 ans et n'ont pas trouvé qu'elle s'accroissait en vieillissant. Ces taux étaient plus élevés chez les femmes (1.16% contre 0.8% pour l'homme (31)) et les personnes ayant un niveau éducatif plus élevé que la moyenne (10). En comparaison l'incidence de la démence (toutes étiologies confondues) est de 1.3% par an et l'incidence d'une probable maladie d'Alzheimer est de 0.97%. Ces données sont sorties de l'étude PAQUID sur un grand échantillon de 2881 sujets âgés suivi pendant 5 ans en France et sont concordantes avec une autre étude menée par LINN et coll (26).

En reprenant quelques définitions historiques du MCI on s'aperçoit de la variation des taux d'incidence qui vont de 0.66% par an pour l'AAMI à 5.4% par an pour la démence minime d'après l'échelle CAMDEX, en passant par 1,2% pour le stade CDR 0.5 (15).

II.2.1.2. La prévalence.

La prévalence est le « nombre de cas maladies ou de malades, ou tout autre événement tel qu'un accident, dans une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens » d'après le dictionnaire des termes de médecine Garnier&Delamare (47). Elle s'exprime en pourcentage d'une population.

La prévalence comme l'incidence dépendent largement des critères de définition du déficit cognitif léger ou MCI. Il n'est pas surprenant par exemple que les patients qui répondaient aux critères d'AAMI et d'AACD aient une prévalence relativement élevée (respectivement 38% et 27% chez les plus de 65 ans) puisque ces critères avaient été choisis pour définir le vieillissement normal de la population. Ainsi le tableau 7 (15) permet la comparaison selon les critères de l'historique (AAMI, ARCD, etc.) . Lors d'une étude sur un échantillon de 204 patients âgés allemands de 60 à 64 ans (101), l'application de différents critères illustre bien cette variation que l'on peut rencontrer : la prévalence de l'AAMI est de 13.5%, de l'ACMI est de 6.5%, de LLF est de 1.5% et de l'AACD est de 23.5%. La variation

des tests neuropsychologiques utilisés est aussi responsable de la variation de la prévalence ainsi Petersen mentionne que selon les tests certains auteurs arrivent à 85% de prévalence pour l'AAMI (89).

First author	Diagnostic criteria	Sampling frame/ age in years	n	Prevalence rate in percentage					65+
				65-69	70-74	75-79	80-84	85+	
Reinikainen (1990)	AAMI (inclusion criteria only)	67-77	387	56					
Coria (1993)	AAMI	Door-to-door survey/ 40+	476	3		9		19	7
Snowdon (1994) (see Lane, 1989)	AAMI	Door-to-door survey (no institutions)/ 65+	146						22
Barker (1995)	AAMI	GP list/50-95	134	24			12		
Koivisto (1995)	AAMI AAMI (inclusion criteria only)	Population register/ 60-78	1,049	38 51	39 38	33 48			
Hänninen (1996)	AACD	Population register/ 68-78	402	25	31	21			27 AACD 38 AAMI 21 (60+)
Ritchie (2001)	AACD	GP list/60+	833						8
Di Carlo (2000)	ARCD (MMSE < 24 CAMCOG < 80)	Population register (including institutions)/ 65-84	3425	4	6	11	13		
Christensen (1997)	MCD (ICD-10)	Electoral role/70+	897			4			
Cooper (1996)	minimal dementia (CAMDEX)	GP list/65+	407						16
Andersen (1997)	Questionable dementia (CDR = 0.5)	Population register (including institutions)/ 65-84	3346	2			4		3
Frisoni (2000)	MCI (1 SD below age and education specific mean on the MMSE)	Door-to-door survey/ 75-95 (non-demented)	1435			14	14	19	15 (75+)
Ritchie (2001)	MCI (1 SD below mean on memory test)	GP list/60+	833						3 (60+)
Ebly (1994)	CIND	medicare lists (including institutions)/65+	2914						30

Tableau 7: Comparaison des taux de prévalence du MCI selon différents critères diagnostiques (15).

Bennett et coll. réalisa en 2002 une étude avec pour critère diagnostique le MCI chez 798 sujets âgés au sein d'une communauté religieuse. Parmi ceux ci, 26.4% ont un MCI et 73.6% n'ont pas de déficit cognitif. Les personnes MCI étaient majoritairement les plus âgées et celles qui avaient le niveau éducatif le plus bas (11). Dans une autre étude, Hänninen et coll. analysent un échantillon aléatoire de 1150 finnois de 60 à 76 ans et en sélectionnent 850 (71,2%) selon les critères de la clinique Mayo (critères faisant référence et exposés plus loin) avec un score CDR à 0,5. Au final, la répartition se fait ainsi : 92,7% de sujets normaux, 2% de déments et seulement 5.3% de MCI (51). Les auteurs affirment que ce faible chiffre est la preuve d'une homogénéité du groupe, le contraire étant souvent la critique pour les autres études. La prévalence diffère selon l'âge des sujets et le niveau éducatif mais pas le sexe. En effet plus la tranche d'âge est avancée plus la prévalence devient élevée. On retrouve alors

entre 60 et 64 ans une prévalence du MCI de 2,4% (0,4% pour la démence) contre 8 ,4% (4,2% pour la démence) chez les 70-76 ans. De même, pour une tranche de 0 à 5 ans de scolarisation, la prévalence est de 13,3% (3,3% pour la démence) avec en contraste chez ceux ayant plus de 9 ans de scolarisation une prévalence de 3% (1,9% pour la démence) Cf *tableau 8 et 9 (51)*. Il existe cependant plusieurs écueils à cette étude : les auteurs ne se sont pas intéressés au 4ème âge (les plus de 76 ans) où la prévalence du MCI rejoint celle de la démence mais ils justifient ce choix afin de mieux connaître la population à risque. D'autre part l'échelle CDR a été modifiée du fait de l'absence d'une plainte corroborée par un proche et il n'y a pas d'appariement à l'âge et au niveau éducatif car l'échantillon est faible.

Age in years	Cases with dementia; rate/100	Cases with MCI; rate/100
60-64	1/249; 0.4	6/249; 2.4
65-69	3/270; 1.1	13/270; 4.8
70-76	12/287; 4.2	24/380; 8.4
Total	16/806; 2.0	43/806; 5.3

Dementia/age-groups: Pearson chi-square = 11.383 (d.f. = 2), $P = 0.003$.
MCI/age-groups: Pearson chi-square = 9.572 (d.f. = 2), $P = 0.008$.

tableau 8 : prévalence démence et MCI selon l'âge (51)

Formal education in years	Cases with dementia; rate/100	Cases with MCI; rate/100
0-5	2/60; 3.3	8/60; 13.3
6-8	7/380; 1.8	24/380; 6.3
9 or more	7/366; 1.9	11/366; 3.0
Total	16/806; 2.0	43/806; 5.3

Dementia/education groups: Pearson chi-square = 0.610 (d.f. = 2), $P = 0.737$.
MCI/education groups: Pearson chi-square = 12.257 (2), $P = 0.002$.

tableau 9 : prévalence démence et MCI selon niveau éducatif (51)

Petersen et coll. ont une prévalence de 3% dans une publication de 1999 qui définit les caractéristiques cliniques du MCI et son évolution (91). Ces critères sont plus restrictifs ce qui explique la faible prévalence comparée à l'AAMI ou au CIND par exemple.

La prévalence de la démence en Europe chez les plus de 65 ans est de l'ordre de 6,4% pour l'ensemble des démences (4,4% pour la maladie d'Alzheimer et 1,6% pour les démences vasculaires) (70). La prévalence de la démence augmente de façon continue avec l'âge et devient importante pour les personnes de plus de 90 ans quelles que soient les origines de la démence (dégénérative ou vasculaire) comme l'illustre le *tableau 10 (70)*:

	65 à 69 ans	Plus de 90 ans
Prévalence de la démence	0,8%	28,5%
Prévalence de la maladie d'Alzheimer	0,6%	22%
Prévalence de la démence vasculaire	0,3%	5,2%

Tableau 10 : Prévalence de la démence de type Alzheimer ou vasculaire par tranche d'âge

Ces dernières données montrent bien que la prévalence du déficit cognitif léger n'entrant pas dans le cadre nosologique de la démence est supérieure à la prévalence de la démence d'où l'intérêt croissant pour cette population.

Auriacombe et al. (2004) publient un poster à l'occasion du 56^{ème} congrès de l'Académie américaine de neurologie sur le suivi prospectif de l'étude PAQUID. Il comporte 1744 individus (moyenne d'âge de 78,7 ans) au sein desquels la prévalence du MCI est de 10,6% (6). Ce dernier chiffre est à considérer comme le plus fiable d'autant qu'il intègre les dernières définitions du MCI et est obtenu à partir d'une étude prospective de population.

II.2.2. La mortalité.

Il existe quelques études récentes rapportant le risque de mortalité parmi les sujets MCI, telle que celle de Bennett et coll. sur les communautés religieuses (11) qui comprend un grand échantillon de près de 800 personnes suivies de janvier 1994 à novembre 2000. Ils comparent le risque de mortalité chez les sujets non déments à celui chez les sujets MCI. Pour une moyenne de suivi de 4,5 ans, 29,9% des personnes avec MCI sont décédées alors qu'il y en a 12,8% dans la population sans déficit cognitif. La courbe de survie de Kaplan-Meier pour ces deux groupes illustre bien ces propos *Cf. figure 9* (11). A partir de cette base de donnée, ils ont calculé un risque relatif de décès : les MCI ont 1,74 fois plus de risque de mourir que ceux qui n'ont pas déficit cognitif. Dans une autre étude réalisée par Morris en 2002, ce risque de décès est de 2,2 fois plus élevé que le sujet normal (10). Une autre étude canadienne utilisant le critère CIND sur le risque de décès confirme que ce critère est sur inclusif car il y a 49% de décès sur 5 ans contre 31 % chez les non déficitaires (87, 113).

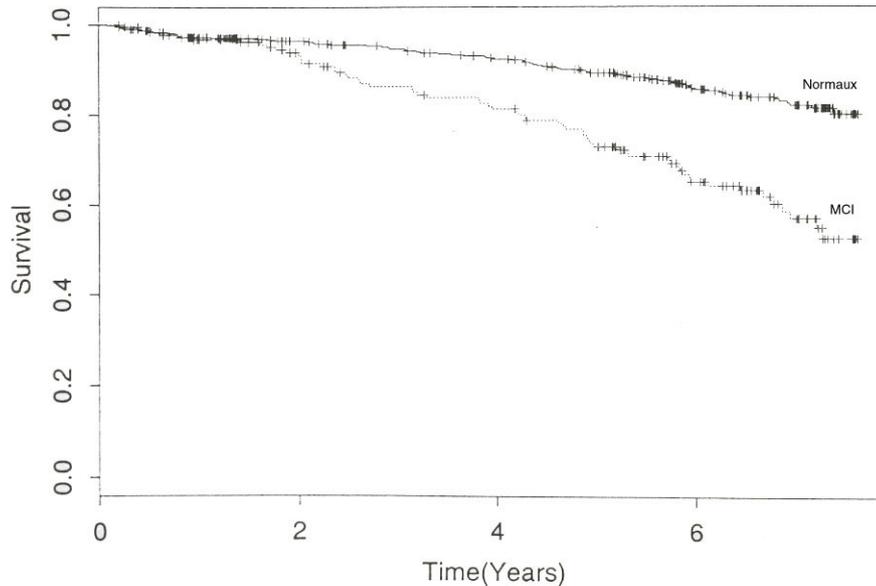


Figure 9 : Courbe de survie chez les sujets normaux et les MCI

II.2.3. L'institutionnalisation et l'incapacité.

Morris et coll. lors d'une étude longitudinale (10), retrouvent un risque d'institutionnalisation (maison de retraite ou service de long séjour) pour les patients « incipient AD » (= maladie d'Alzheimer minime) 4 fois plus important que ceux n'ayant pas de déficit cognitif. Dans une autre étude Storand, Morris et coll. analysent pendant 18 ans le devenir de 519 patients dont 230 non déments. La sévérité de la démence est un facteur prédictif de placement, l'âge aussi dans une moindre mesure. Le ratio de risque d'institutionnalisation double à chaque stade CDR (106). De plus les patients MCI sont plus déficitaires dans la mesure des activités de la vie quotidienne (échelle IADL) ou dans la gestion financière que les personnes sans déficit cognitif (10). Ces données vont à l'encontre des recommandations faites par Petersen sur les critères de diagnostic du MCI car les activités de la vie quotidienne doivent être intactes (89).

II.2.4. Le taux de conversion en maladie d'Alzheimer.

Le taux de conversion est un pourcentage par an de patients MCI qui déclarent une authentique maladie d'Alzheimer.

En effet le MCI est à risque d'évolution vers une maladie d'Alzheimer. Chertkow le confirme dans une étude portant sur le suivi pendant 38 mois de 90 personnes âgées de plus de 75 ans dont le score moyen au MMSE est de 27,5. A la fin de l'étude, 51 patients portaient

le diagnostic de démence de type Alzheimer (116). Bennett identifie ce risque comme un risque relatif de 3,17 en comparant sur 4,5 années une population normale (7,2% de patients atteints d'Alzheimer) et une population MCI (34% de patients se convertissent du MCI à la maladie d'Alzheimer) (11). Il isole notamment le profil mnésique caractéristique des MCI qui se convertissent en Alzheimer. Ces personnes ont des scores aux tests de la mémoire épisodique (déclin 3,5 fois plus vite), sémantique (déclin 2 fois plus vite) et de vitesse de perception (diminution de 40%) qui sont inférieurs à ceux des patients sans déficit cognitif. Par contre la mémoire de travail et les capacités visuospatiales ne sont pas altérées.

Selon Petersen et coll. ce sont des patients à risque élevé de maladie d'Alzheimer avec un indice de conversion de 10 à 12% par an alors que pour une population normale il est de 1 à 2 % par an (93). Morris retrouve les mêmes taux de conversion annuelle en postulant que le patient MCI correspond au stade 0,5 de l'échelle CDR (78). Au bout d'un suivi de 5 ans dans l'étude de Petersen, 50% du groupe a déclaré une démence dégénérative *Cf. figure 10* (91) et au bout de 6 ans, 80% (89). Bennett rapporte un risque de conversion des sujets MCI en démence de 17,6% par an et de conversion en maladie d'Alzheimer de 12,3% par an ; et un risque relatif de conversion variant de 3,1 à 8 fois (10).

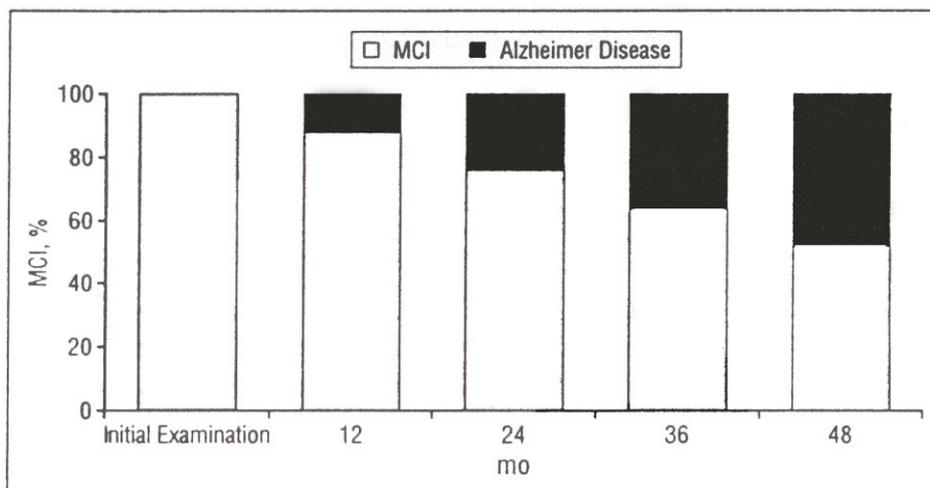


Figure 10 : Taux annuel de conversion en maladie d'Alzheimer d'une population MCI Sur un suivi de 4 ans

Les chiffres diffèrent énormément du fait de la variation des critères de sélection et d'évaluation neuropsychologique dans des études qui sont basées souvent sur de petits nombres de patients dont le recrutement en général induit systématiquement un biais (les caractéristiques d'une population générale ne sont pas celles d'une population hospitalisée ou

d'un centre de consultation de la mémoire) d'où les difficultés de recoupement des résultats (5, 91). BISCHKOPF a réalisé une méta analyse d'articles (15) exposant selon la définition choisie (AAMI, MCI, CDR, etc.) et le type de recrutement (volontaires, population échantillonnée, patients hospitalisés ou des centres de consultation), une comparaison du taux de conversion annuel et du taux de conversion à la fin de l'étude *Cf. tableau 11*. D'autres facteurs interviennent dans cette variabilité de résultats statistiques tels la durée de l'étude (dépassant rarement 4 ans), les modalités de suivi, les sorties d'étude, la taille de l'échantillon (de 16 à 227 personnes). La plupart des études dont l'indice de conversion est inférieur à 10% appliquent les critères de BSF, AAMI, MCD, GDS=3 ou CDR= 0,5. Quant aux études dont le taux est supérieur à 10%, elles utilisent les critères MCI, AACD, CAMDEX ou ARCD.

Deux autres études de cohorte au sein d'une population blanche américaine de 60 à 65 ans illustrent bien l'amplitude que l'on peut retrouver selon les critères de sélection : l'étude « East Boston Study » a un indice de conversion annuel en maladie d'Alzheimer de 0,6% par an alors que l'étude Framingham a un indice de seulement 0,07% par an (92).

Table 3. Outcome of mild cognitive impairment

First author	Diagnostic criteria	Age range/ mean/(S.D)	N in fup	follow-up period in years	Outcome in follow-up period	Outcome per annum (calculated by the authors)
50+						
Volunteers						
Morris (2001)	MCI CDR 0.5 (1.5 SD below age appropriate mean)	45+ 76.9 (?)	227	5.1	43% AD	8%
Clinical studies						
Celsis (1997)	ARCD/AACD	62.2 (8,8)	18	2	28% AD	14%
Devanand (1997)	Questionable dementia (CDR = 0.5)	66.2 (10.0)	75	2.5	41% dementia 36% AD	16% 14%
Jelic (2000)	MCI (1 SD below age appropriate mean)	47-69	27	1.8	52% AD	29%
60+						
Volunteers						
Nielsen (1998)	AAMI	60-77 67.3 (4.7)	44	3.5	2.3% dementia (2.3% VD)	1%
Daly (2000)	Questionable dementia (CDR = 0.5)	65+ 72.2 (?)	123	3	19% AD	6%
Clinical studies						
O'Brien (1992)	BSF		68	3	9% dementia	3%
Coria (1992)	AAMI	58-89 70.3 (8.4)	22	1.5	36% AD	24%
Rubin (1989)	Questionable dementia (CDR = 0.5)	64-82	16	7	69% dementia	10%
Tierney (1986)	GDS = 2 or 3	71.5 (7.8)	123	2	24% AD	12%
Reisberg (1986)	GDS = 3	60-85 71.1 (6.8)	32	3.6	16% AD	4%
Flicker (1991)	GDS = 3	71.3 (1.4)	20	2.1	80% dementia	40%
Bozoki (2001)	MCI (1 SD below age and education appropriate mean)	69.4 (7.2)	48	2	33% AD	17%
Jack (1999)	MCI (1.5 SD below age and education matched controls)	77.7 (6.8)	80	2.7	34% AD	13%
Population-based studies						
Hänninen (1995)	AAMI	60-77	176	3.6	9% dementia 7% AD	3%
Snowdon (1994)	AAMI (GDS = 3)	65+	27	8	7% dementia	1%
Cooper (1996)	Minimal dementia (CAMDEX)	65+	67	2.3	34% dementia	15%
Ritchie (2001)	AACD MCI	60+	174 27	3	29% 11% dementia	10% 4%
70+						
Volunteers						
Katzmann (1989)	BSF	75-85	73	3.75	37% dementia	10%
Clinical studies						
Petersen (1999) see also Smith (1996)	MCI (1.5 SD below age and education matched controls)	80.9 (1.0)	76	4	12% AD per year	12%
Population-based studies						
Christensen (1997)	MCD according to ICD-10	70-97 75.9 (?)	25	3.6	12% dementia	3%
O'Connor (1991)	MMSE < 26 and minimal dementia (CAMDEX)	75+	24	2	50% dementia	25%

Tableau 11 : Méta-analyse sur l'évolution du Mild Cognitive Impairment

II.2.5. Les facteurs de risque.

II.2.5.1. d'avoir un MCI.

Il y a peu d'études qui ont analysé les facteurs de risque d'avoir un déficit cognitif léger. Dans la grande étude longitudinale sur les jumeaux « National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study » De Carli et coll. émettent l'hypothèse que l'élévation à mi vie de la pression artérielle diastolique et la présence de l'allèle de l'apolipoprotéine Eε4 sont liés à l'apparition du MCI (33). De plus la consommation modérée d'alcool aurait un rôle protecteur (10).

Ces facteurs de risque sont, selon Bennett, les mêmes que ceux de la maladie d'Alzheimer. Une autre vaste étude américaine de 1991 à 1994 (« Cardiovascular Health Study Cognition Study ») sur les facteurs de risque du MCI chez 3608 personnes dont 927 sont classés comme MCI met en évidence au sein de la cohorte MCI, la présence des facteurs de risque cérébrovasculaire : l'hypertension artérielle, le diabète, et les maladies cardiovasculaires (69). Les populations afro-américaines sont à haut risque de développer un MCI car il y a une nette augmentation des facteurs de risque cérébrovasculaire et du fait de la présence de l'allèle de l'apolipoprotéine Eε4. Mais cette étude précise par ailleurs que le risque de dépression et donc plainte mnésique parmi les patients à risque cérébrovasculaire est non négligeable. En effet il y a plus de dépression chez les patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux ou porteurs d'une maladie cardiovasculaire. Riley a quant à lui prouvé que les patients ayant une athérosclérose du polygone de Willis ont un risque relatif supérieur à 3 d'avoir un MCI (34).

II.2.5.2. de conversion des MCI en maladie d'Alzheimer.

Il existe une deuxième catégorie de facteurs de risque : celle d'évoluer vers une démence dégénérative de type Alzheimer pour le sujet MCI. A savoir que l'étude PAQUID a permis de prouver qu'une plainte mnésique est prédictive de la survenue d'une pathologie démentielle indépendamment de la performance aux tests de mémoire (85). Pour l'instant aucun outil de mesure neuropsychologique n'a fait la preuve de sa valeur prédictive (15, 22). Cependant il se dégage un profil mnésique des patients à risque de convertir en Alzheimer. Les déficits de la mémoire épisodique et du rappel différé répondant mal à l'indiçage sont des caractéristiques récurrentes chez ces personnes (116). D'autres auteurs

proposent aussi les difficultés de résolution d'un problème ou les difficultés de jugement, l'âge de début de plainte (élevé), le déficit olfactif voir le tracé de l'électro-encéphalogramme (15,116). La combinaison de tous ces facteurs de risque est plus prédictive que chaque facteur pris séparément.

Jack et coll. ont prouvé lors d'une étude prospective sur 5 ans que le taux de conversion en démence est 4 fois plus élevé chez les patients ayant un hippocampe de taille inférieure à 2,5 écart type de la moyenne pour l'âge et le sexe (34, 116).

II.2.5.3. L'étude PAQUID.

L'étude PAQUID (65) réalisée en France porte sur un suivi longitudinal qui a débuté en 1988 et qui est toujours en cours à ce jour en 2004. Elle comprend un suivi systématique de 4134 personnes âgées de 65 à 101 ans (moyenne de 75 ans). Les informations qui vont suivre portent sur les facteurs de risque d'avoir une démence et nous pensons qu'il est utile de les mentionner car aujourd'hui de plus en plus d'auteurs estiment que le déficit cognitif léger ou MCI est un stade très précoce de la démence.

Lors des 5 premières années 190 patients déclarèrent une démence dont 140 une maladie d'Alzheimer. Le niveau d'étude est mis en évidence comme étant un facteur de risque non pas par le cumul des années mais par le niveau atteint : le seuil du certificat d'étude primaire diminuant le risque. De plus le maintien le plus tardif possible des loisirs et des activités sociales impliquant une planification, une organisation et de l'initiative jouent un rôle protecteur. La dépression, le tabac, la consommation d'anti-inflammatoires AINS qui sont des facteurs de risque classiques en médecine ne sont pas retrouvés. La surprise vient de la consommation de vin ; si celle ci est modérée elle a un rôle protecteur au sein de la population étudiée (c'est une étude réalisée en France dans l'Aquitaine où la consommation de vin est non négligeable, il serait intéressant de voir si d'autres consommations de boissons alcoolisées ont le même effet). La prévalence de la démence est multipliée par 12 en cas de dépendance à 4 des items de l'échelle de Lawton (IADL) : utilisation du téléphone, des moyens de transport, autonomie de gestion du budget et des médicaments.

II.3. Le concept de MCI aujourd'hui.

II.3.1. Définitions.

II.3.1.1. Le continuum cognitif.

Le continuum cognitif est la représentation théorique de la décroissance progressive des fonctions cognitives dans le temps qui se succèdent de l'état normal au diagnostic de maladie d'Alzheimer définitive (93). S'il est couramment admis que le diagnostic de probable maladie d'Alzheimer existe et est confirmé secondairement par des études rétrospectives neuro-pathologiques, le concept de MCI se situe bien avant comme l'illustre Petersen dans la figure 11 ci dessous :

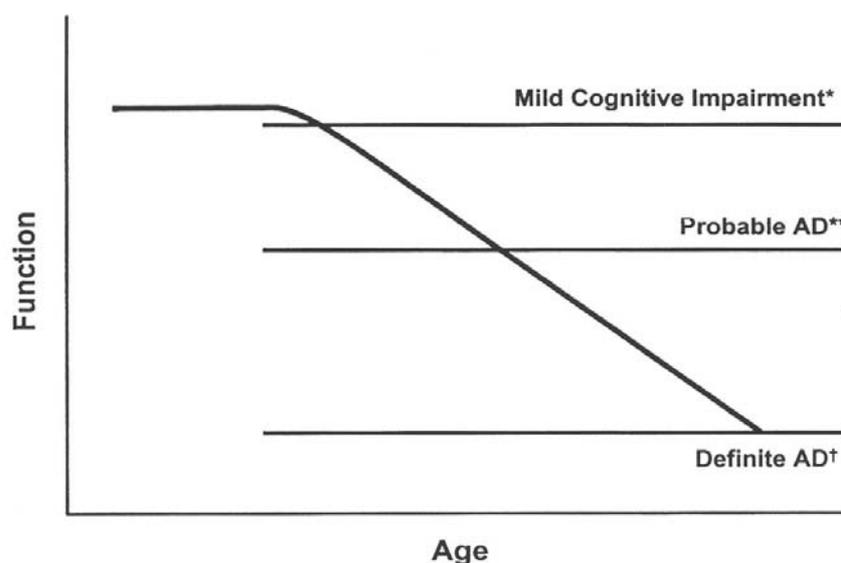


Figure 11 : Schéma hypothétique du continuum cognitif (90)

(MCI, ** probable maladie d'Alzheimer, † Maladie d'Alzheimer)*

Ce point de vue de continuum cognitif considère donc que tout patient ayant une maladie d'Alzheimer sera passé par une phase transitionnelle de MCI qui se situe entre le statut de fonctions cognitives normales et le statut de démence. Les frontières des performances cognitives entre le sujet normal, le sujet MCI et le sujet dément se chevauchent car ce concept est une définition arbitraire. Afin de mieux cerner le problème et de rendre le concept de MCI fonctionnel et reproductible en pratique clinique, l'équipe de la clinique Mayo de Rochester aux Etats-Unis s'est attachée à établir des critères diagnostiques de MCI que nous détaillerons ci après. L'hypothèse du continuum cognitif fait débat. La critique se situe au niveau de l'évolution du MCI avec pour corollaire sa physiopathologie. En effet certains auteurs ne retrouvèrent pas d'évolution vers une maladie d'Alzheimer mais vers une autre démence (89,42) voir même une absence de démence comme c'est le cas chez les MCI stables

dans l'étude de Chertkow (116). Concernant les patients stables certains auteurs pensent qu'il y a eu initialement une erreur d'inclusion avec des patients dépressifs ou anxieux non diagnostiqués initialement ou d'autres patients seraient déstabilisés par le contexte scolaire des tests (31). Ainsi Petersen en 2001 (89), recommande d'utiliser le terme « amnestic-MCI » qui s'adresse uniquement aux patients qui évolueront vers une maladie d'Alzheimer débutante.

II.3.1.2. Les critères du MCI.

Le concept de MCI renvoie aux patients qui ont un déficit mnésique mais qui n'ont pas d'autres troubles cognitifs pour pouvoir entrer dans le cadre nosologique d'une démence selon les critères du DSM IV, ce qui est fréquent dans la pratique clinique. Nous avons vu précédemment que les enjeux sont énormes car le taux de conversion en maladie d'Alzheimer des patients MCI est de 12% par an et au bout de 6 ans de suivi, plus de 50% des patients ont une maladie d'Alzheimer alors que d'autres n'ont rien. Petersen et coll. proposèrent en 2001 à l'occasion du congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie, les critères du Mild Cognitive Impairment ou MCI (116, 92):

- 1-** Une plainte mnésique du sujet confirmée de préférence par un proche lors de l'interrogatoire
- 2-** Un déficit mnésique objectivé par des tests psychométriques dont les résultats sont en dessous de 1,5 déviations standards par rapport à une population témoin appariée selon l'âge et le niveau éducatif
- 3-** L'absence de dysfonctionnement cognitif autre que la perte de mémoire
- 4-** La conservation de l'autonomie dans la vie quotidienne
- 5-** L'absence de critères de démence

Sont exclus de la définition, les patients dépressifs ou les causes iatrogéniques qui sont fréquentes chez le sujet âgé. Il n'est pas nécessaire qu'un proche (conjoint, enfants, voisins....) confirme la plainte mnésique mais cela est préférable car lorsqu'elle est corroborée, la plainte mnésique s'avère plus précise dans le diagnostic à moyen terme c'est à dire le risque de transformation en maladie d'Alzheimer (102). Ritchie et coll. relèvent en 2000 qu'il n'y a pas de tests spécifiques psychométriques proposés par l'équipe de Petersen ce qui n'uniformise pas les pratiques de recherche clinique (97). Ainsi en appliquant les

critères de Petersen sur une population générale ces auteurs retrouvent un taux de conversion des patients MCI en maladie d'Alzheimer de 11 % sur 3 ans ce qui est différent des 12 % par an de l'étude de la clinique Mayo. A ceux qui critiquent l'absence de test spécifique, Petersen argumente. Si les batteries de tests neuropsychologiques sont sensibles dans l'aide au diagnostic au stade de maladie d'Alzheimer précoce il n'en est pas de même pour le MCI où le jugement clinique tient toute sa place et ce pour deux raisons (89). La première s'explique par l'influence de facteurs tels l'éducation, l'âge, le niveau éducatif et les maladies sous-jacentes sur les performances aux tests. La seconde est d'ordre plus pratique car il existe des chevauchements de profils neuropsychologiques parmi les démences d'étiologies différentes. Ce qui ne l'empêche pas de dégager un profil de test qui devra explorer l'apprentissage, le rappel différé, l'attention et les fonctions exécutives qui sont selon lui un apport important au diagnostic.

En 2001, De Koski reprend les 3 critères de Petersen pour affiner la précision sémiologique du concept de ce groupe étiopathogénique hétérogène qui est un syndrome mais pas une maladie. Rappelons qu'un syndrome est la réunion d'un groupe de symptômes ou signes qui se produisent en même temps dans un certain nombre de maladies. Il se distingue donc de la maladie qui a une cause spécifique (47).

Il propose donc 3 sous-groupes de MCI (116, 100) :

- Le premier qui sera repris par Petersen (89) est le sous-groupe « amnestic-MCI » ou MCI amnésique qui correspond aux 5 critères mentionnés auparavant c'est à dire une forme amnésique pure sans atteinte des autres fonctions cognitives. Ces patients sont authentifiés comme ayant une atrophie hippocampique ou une maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel.
- Le second est le sous-groupe MDI (« Multi Domains Slightly Impaired ») ou MCI avec déficit cognitif multiple diffus et modéré de toutes les fonctions cognitives (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives, attention, dénomination d'images). Cette catégorie de patients pourrait évoluer soit vers une démence vasculaire soit vers une maladie d'Alzheimer voir même être une manifestation extrême du vieillissement.

- Le troisième est le sous-groupe SDI (« Single Domain Impaired ») ou MCI non amnésique pour lequel il s'agit de patients ayant un déficit modéré d'un seul domaine cognitif autre que la mémoire (par exemple, le langage, les fonctions visuospatiales...). Ces derniers sont à risque d'évolution en démence fronto-temporale, en démence à corps de Lewy, en démence vasculaire ou en aphasie primaire progressive, voire en maladie de Parkinson ou en maladie d'Alzheimer.

Dubois et Albert (40) préfèrent parler de maladie d'Alzheimer au stade pré démontiel (MA-PD) ou « prodromal Alzheimer disease ». De plus comme Ritchie et al. ils déplorent l'absence de test ou de score diagnostique qui sont responsables de la grande variabilité statistique dans la littérature médicale (41). Mais l'écueil principal du MCI selon eux vient du fait que le concept de MCI est un groupe hétérogène qui englobe des affections d'étiologies différentes et donc il ne permet pas d'envisager une approche thérapeutique spécifique. Dubois compare le MCI au diagnostic de fièvre qui est la première étape avant le diagnostic étiologique (otite, angine...) qui s'accompagne d'une prise en charge thérapeutique spécifique. Et il en est de même pour la démence où l'on ne doit pas s'arrêter à la première étape mais on doit trouver la cause du syndrome démontiel telle une démence fronto-temporale, une aphasie primaire progressive, etc...Ainsi ils considèrent le cadre du MCI de type « n » comme permettant l'identification très précoce d'une maladie « n » comme la maladie d'Alzheimer et de réserver d'autres dénominations pour d'autres MCI de type X,Y ou Z correspondant à d'autres démences. Ils définissent les critères de la maladie d'Alzheimer au stade pré démontiel (MA-PD) :

- 1-Une plainte mnésique du sujet ou de l'entourage
- 2-Des troubles d'installation progressive
- 3-Les activités de la vie quotidienne normales ou légèrement perturbées pour les activités complexes
- 4-Un syndrome amnésique de type hippocampique qui se caractérise par un rappel libre effondré, une aide partielle lors de l'indication au rappel et des intrusions (évoquant d'items qui n'appartiennent pas à la liste d'origine)
- 5-La persistance des modifications mnésiques lors de tests successifs
- 6-Une absence de démence

7-L'exclusion d'autres maladies causant un MCI de type «X» grâce à la neuro-imagerie et aux biomarqueurs

Malgré ces controverses nous gardons comme référence dans cet exposé, en admettant qu'elle est perfectible, la définition que Petersen proposa lors du congrès de l'Académie américaine de neurologie en 2001 car aujourd'hui la majeure partie des études épidémiologiques, radiologiques, biologiques, neuro-pathologiques et thérapeutiques reprennent ces critères.

II.3.2. Le profil neuropsychologique.

L'intérêt de la neuropsychologie est qu'elle tente par l'intermédiaire des tests psychométriques de séparer les sujets MCI du vieillissement normal et de définir les sujets à risque de convertir en maladie d'Alzheimer.

Mais qu'est ce que le vieillissement normal ? Shah et Petersen (102) le définissent comme « le vieillissement optimal chez une personne de plus de 75 ans sans maladie systémique ou neurologique pour laquelle les fonctions cognitives seraient préservées pour la décennie à venir » c'est à dire un faible pourcentage d'une population âgée. Le vieillissement cognitif normal s'accompagne d'une altération modérée de la mémoire de travail et épisodique (41, 26). Il y a donc une diminution de l'apprentissage (26) et des capacités attentionnelles c'est à dire une diminution de la capacité de sélection d'une information pertinente au sein d'un ensemble et une sensibilité à l'interférence. De plus l'encodage et le processus de rappel libre sont modérément atteints. Un certain nombre de facteurs jouent un rôle protecteur de cette mémoire de travail comme la motivation du sujet, son niveau culturel ou la qualité d'insertion dans le tissu social et relationnel. Dans l'étude PAQUID, selon l'âge et le sexe, les loisirs impliquant les capacités de planifier, gérer la nouveauté ou l'imprévu tels les voyages, le bricolage, le tricot et le jardinage sont associés à une diminution du risque de démence. Le faible niveau intellectuel est associé à l'apparition précoce d'une démence mais à l'opposé les titulaires d'un prix Nobel ne sont pas protégés d'avoir une maladie d'Alzheimer ; le seuil du certificat d'étude diminue ce risque de démence (65).

D'autre part le processus de mémorisation se découpe en trois phases : l'encodage, la consolidation et la récupération. L'atteinte d'un de ces processus est spécifique d'étiologies différentes et donc permet de dégager un profil d'orientation diagnostique (42). On retrouve une perturbation de l'encodage lors de troubles attentionnels comme dans la dépression, les états confusionnels aigus ou les étiologies médicamenteuses (benzodiazépines etc...).

L'altération de la consolidation est le témoin de lésions de l'hippocampe comme c'est le cas dans la maladie d'Alzheimer ou les encéphalites virales à herpès. La présence de dysfonctionnements exécutifs est le témoin d'une atteinte du processus de récupération qui peut être en rapport avec une démence fronto-temporale ou sous corticale frontale voire même lors du vieillissement normal.

On retrouve une atteinte précoce de la mémoire épisodique chez les sujets sains âgés qui convertiront en démence de type Alzheimer (30). Ainsi le CERAD (Centre d'étude et de recherche sur la maladie d'Alzheimer) a démontré que l'altération de la performance au rappel différé de mots d'une liste était un indicateur précoce de la maladie d'Alzheimer (93). Cette plainte mnésique si elle est clairement exprimée au médecin fait que le patient est à haut risque de développer une démence à court ou moyen terme (26).

Chez les patients MCI à risque de maladie d'Alzheimer il existe un déficit net du rappel libre avec peu d'amélioration lors de l'indication au rappel différé pour le test de mémoire verbale de Grober et Buschke (116). Le processus d'encodage est donc altéré (118). De plus les fonctions exécutives (testées par la double tâche de Baddeley) et la fluence verbale (testée par le set test d'Isaac) sont altérées précocement (116, 91). Rappelons qu'au test de Grober et Buschke, le sujet MCI présente un trouble du rappel libre avec un indice sémantique favorable et le sujet dément de type Alzheimer présente un trouble du rappel indicé avec des intrusions (76).

D'une manière générale les patients MCI rapportent des troubles de la mémoire et dans la maladie d'Alzheimer c'est plutôt l'entourage qui les souligne alors que le patient sous estime ses difficultés rapportées (31). Les troubles qu'expriment les sujets MCI sont souvent d'une grande intensité avec des aides mnésiques (agenda, carnet...). L'intensité est à prendre plus en compte dans ce cadre que l'ancienneté qui si elle est longue, traduit plus une personnalité anxieuse. Ces troubles de la consolidation d'informations récentes ou d'apprentissage reflètent une atteinte hippocampique. Certains auteurs retrouvent comme facteur prédictif de conversion des MCI en maladie d'Alzheimer dans le profil neuropsychologique une diminution plus importante que les MCI stables, de la mémoire épisodique et sémantique ainsi qu'une baisse de la vitesse de perception voire même un déficit olfactif (10). Des troubles de la mémoire du passé ancien et récent, bien corrigés lors de l'indication, orientent quant à eux vers une dépression (37).

Le MMSE qui est le test le plus utilisé permet de retrouver chez des patients MCI, l'oubli d'au moins un mot lors du rappel après une tâche interférente telle le calcul. Il est aussi retrouvé une baisse significative des performances dans l'orientation spatiale et le calcul. Le

score moyen des patients MCI se situe entre celui des sujets dits normaux et celui des démences débutantes mais le MMS n'est pas un outil de dépistage des MCI. Morris et coll. lors d'une étude longitudinale de 7 ans sur près de 400 personnes, montrent que le deuxième trouble le plus fréquent après la perte de mémoire au sein des patients CDR 0,5 est une atteinte des fonctions de jugement et de résolution de problème (78). Darby et coll. ont réalisé une étude pour évaluer et proposer une nouvelle méthode de sélection de patients MCI parmi un groupe de sujets âgés. Le but est de réaliser 4 fois en une heure une batterie de tests psychométriques et de comparer les résultats parmi les sujets témoins et les MCI. Ce dernier groupe se caractérise par une diminution des capacités d'apprentissage avec un temps de réaction inchangé contrairement au groupe témoin (32).

Lorsque l'on compare les fonctions cognitives des trois catégories suivantes : sujets normaux, sujets MCI et sujets Alzheimer après un suivi de 11 ans chez 76 patients comme l'a fait Petersen (90, 93) on obtient les résultats illustrés en figure 12. Les tests utilisés sur ces 3 catégories de patients sont le MMSE (Graphique A) qui mesure les fonctions intellectuelles et cognitives globales, le quotient intellectuel (Graphique B) et deux tests de mémoire (Graphique C et D). On constate que les fonctions cognitives des sujets MCI sont proches des sujets normaux (Graphique A et B) mais que leurs performances mnésiques sont statistiquement inférieures aux sujets normaux (Graphique C et D).

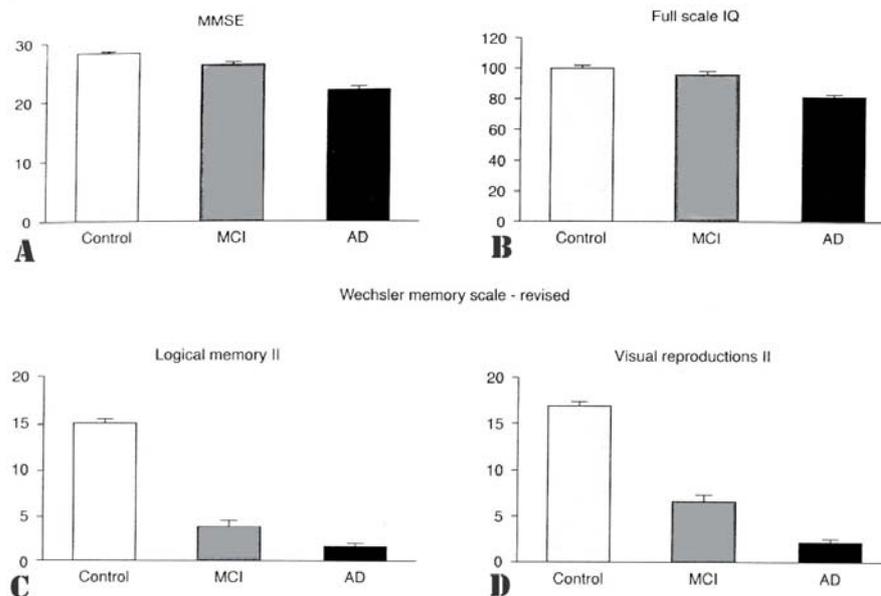


Figure 12 : Performance relative d'une population normale témoin, de sujets MCI, de sujets Alzheimer (93).

En outre, il n'y a pas de marqueur fiable neuropsychologique pour dépister les MCI qui se convertiront en démence de type Alzheimer d'où l'intérêt d'axer la recherche sur d'autres examens qui peuvent être radiologiques ou biologiques (116, 26).

II.4. Les marqueurs biologiques.

Le diagnostic de MCI et a fortiori de maladie d'Alzheimer est un diagnostic de forte probabilité dont la force provient de l'anamnèse et de l'examen clinique associés à des tests psychométriques. Seule une étude anatomo-pathologique post-mortem permet la confirmation histologique de cette démence et donc le diagnostic de certitude. Afin de conforter un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer au stade pré dementiel et surtout à terme afin de pouvoir surveiller les effets d'une éventuelle thérapie frénatrice, les chercheurs explorent le domaine des bio marqueurs qu'ils soient génétiques ou biologiques.

II.4.1. Les marqueurs génétiques.

Les études génétiques sur le vieillissement humain ont permis de souligner les modifications qui surviennent lors du vieillissement du phénotype. Ainsi Bodnar et coll. ont montré en 1998 l'instabilité du génome due au raccourcissement des télomères (extrémité du chromosome) ou due aux mutations mitochondriales. Par exemple il est décrit que la mutation de Hutchinson-Guilford Progeria sur le chromosome 1 produit un déficit cognitif spécifique chez le sujet âgé. Donc le vieillissement cérébral n'est pas uniquement la conséquence d'un patrimoine génétique issu de la transmission mendélienne mais il est aussi l'expression de mutations génétiques qui deviennent fréquentes en vieillissant (5).

A l'occasion du meeting de la Société Européenne de Neurologie en 1999 Kurz rapporte que la fréquence du gène de l'Apo E (apolipoprotéine E) est de 0,1 chez les patients ayant une plainte mnésique et de 0,24 chez les sujets MCI (45). La présence d'un ou plusieurs allèle e4 du gène codant pour l'Apo E est associée au risque de maladie d'Alzheimer dans les familles dites à risque (antécédents familiaux) (26,114) et est associée au risque de conversion en Alzheimer chez les sujets MCI (76), alors que cela ne constitue pas un facteur de déclin cognitif chez le sujet âgé normal (76). De plus il y a une plus grande fréquence de la présence de l'allèle e4 chez les sujets avec un score CDR=0,5 que pour un score CDR=0 (78). Selon Staehelin et coll. il existe une corrélation entre le profil Apo E et la performance des mémoires épisodiques et sémantiques ainsi que pour la vitesse de

mémorisation. Pour Bondi et coll., les personnes porteuses de l'allèle e4 ont de faibles performances en rappel différé lors des tests psychométriques ce qui, pour les auteurs, est la preuve que ces patients sont à risque de maladie d'Alzheimer (26). Pour Blanchet et coll. le couplage du statut de l'allèle e4 chez un patient ayant des troubles mnésiques aux tests psychométriques augmente la valeur prédictive de conversion des MCI (17). Mais d'après Kantarcy et coll. ce point de vue est controversé vu les résultats de plusieurs études, en particuliers celles plaçant les mesures cognitives au premier plan du diagnostic (62). En effet dans une étude sur les effets du statut Apo E, Kantarcy et coll. ne retrouvent pas d'association entre le statut Apo E et les mesures des fonctions cognitives ainsi qu'avec la mesure des métabolites NAA (N Acétyl Aspartate), MI (Myoinositol) et le rapport NAA/MI en spectro-IRM. Rappelons que les mesures de ces métabolites sont quant à elles liées au niveau de mémoire et de capacité cognitive De plus le statut Apo E est corrélé au nombre de plaques séniles alors que le degré de déficit cognitif est corrélé à l'intensité de la dégénérescence neurofibrillaire (62). D'après Petersen, le génotype Apo E est prédictif de conversion en maladie d'Alzheimer pour les patients MCI alors que pour Tierney et coll. tout comme pour Blanchet et coll. (17) mentionnés plus haut le génotype n'est utile que lorsqu'il est associé aux performances mnésiques dans les modèles statistiques prédictifs (26,93). Caselli et coll. trouvèrent quant à eux une corrélation négative entre l'âge et le rappel différé seulement chez les sujets homozygotes e4 ce qui suggère que le déclin mnésique survienne précocement au sein de ce groupe de patients (26). L' Apo E ne module pas l'APP (protéine de la cascade amyloïde que nous détaillerons plus loin) mais promeut l'accumulation des protéines Ab. Le génotypage Apo E n'est pas recommandé sauf dans le cas d'études (93, 114) bien que finalement il ne semble pas être un facteur constant dans les études publiées à ce jour (116).

II.4.2. Les marqueurs biochimiques.

II.4.2.1. Généralités.

Le marqueur biologique idéal de la maladie d'Alzheimer, et donc du MCI, doit être capable de détecter l'expression de la pathogenèse centrale. C'est à dire :

- soit la dégénérescence neuronale et synaptique,
- soit l'augmentation du nombre des plaques séniles,
- soit la dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau.

Il doit être capable d'une détection précoce et d'une distinction parfaite des autres démences. Dans l'idéal, il doit être facile à utiliser, peu cher et non invasif. D'un point de vue pratique et directif, ces recommandations émanent de l'Institut de recherche Ronald et Nancy Reagan de l'association Alzheimer en 1998 (114). De plus l'Institut préconise qu'au moins deux études indépendantes avec une méthodologie stricte soient publiées dans des revues de renom (New England Journal of Medicine etc...). La sensibilité et la spécificité doivent être d'au moins 80% et la valeur prédictive positive supérieure ou égale à 90%.

Rappelons qu'il existe deux types de marqueurs, ceux de dépistage et ceux de diagnostic. Un marqueur de dépistage doit avoir une très forte sensibilité et une spécificité moindre. Alors qu'un marqueur diagnostic doit avoir une forte spécificité et une forte valeur prédictive positive. La valeur prédictive positive (VPP) est la proportion de patients positifs au test qui sont correctement diagnostiqués. La valeur prédictive négative (VPN) est la proportion de patients négatifs au test qui n'ont pas de maladie.

Dans le milieu des années 90 deux marqueurs sont l'objet des attentions des chercheurs : la protéine Tau et la protéine Ab₁₋₄₂; et un troisième émerge : la protéine Tau phosphorylée. Ces marqueurs sont dosés dans le liquide céphalo-rachidien ou LCR, ce qui est une technique invasive comparée à un prélèvement de plasma ou d'urine.

La protéine Tau totale est une protéine axonale retrouvée dans les neurones à l'état normal. Sa concentration indiquerait probablement l'intensité des lésions neuronales lors du processus dégénératif. Preuve en est, lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique il y a une augmentation transitoire de la concentration dans le LCR de Tau total et qui est corrélée à la taille de l'infarctus vu au scanner. De plus lors de processus dégénératifs plus intenses comme la maladie de Creutzfeldt Jacob, les concentrations sont beaucoup plus importantes que pour une maladie d'Alzheimer. Les concentrations de Tau ne sont pas modifiées chez les patients dépressifs (18).

D'autres marqueurs sont considérés comme spécifiques de la maladie d'Alzheimer : la protéine Ab₁₋₄₂ est issue du métabolisme d'une protéine amyloïde membranaire neuronale et s'accumule dans les plaques séniles, et la protéine Tau phosphorylée qui se situe au niveau de la dégénérescence neurofibrillaire (la phosphorylation de Tau permet l'arrangement des protéines en filaments) (4). Le dosage dans le LCR de la phospho-thréonine 181 Tau permet par exemple de séparer les groupes ayant une maladie d'Alzheimer de celui ayant une démence à corps de Lewy. D'autres sites de phosphorylation sont en cours d'expertise (114). Il faut cependant noter que lors du vieillissement normal la concentration de la protéine Tau dans le LCR augmenterait légèrement avec l'âge et il en serait de même pour la protéine Ab₁.

42 (26). Un autre bio marqueur spécifique isolé dans l'urine est proposé mais n'est pas encore rigoureusement testé, c'est le NTP ou « Neuronal Thread Protein ». Il en existe d'autres qui sont communs aux maladies neurodégénératives (114) :

- Des marqueurs de l'inflammation : le GFAP et l'α1 antichymotrypsine
- Des marqueurs du stress oxydatif des lipides : le 245 hydroxycholestérol, l'isoprostane dont la concentration est augmentée dans le plasma, l'urine et le LCR chez les MCI par rapport aux sujets normaux (10).
- Un marqueur protéique : la nitrotyrosine
- Un marqueur ADN : le 8-OH-2' deoxyguanosine

A ce jour il n'y a aucun bio marqueur seul ou leur combinaison qui n'ait de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive suffisante pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance d'un traitement dans le cadre de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer en pratique courante. Seule une exception existe au sein des rares cas de maladie d'Alzheimer familiale où l'étude génétique d'une mutation de l'APP ou de la preseniline 1 ou 2 permet un diagnostic dans 100% des cas (114). Ce fut le cas chez ce patient japonais de 47 ans chez qui ont découvert une nouvelle mutation de la preseniline 1 de type Alanine/Valine au codon 431 (mutation A431V). Cet individu avait de lourds antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer chez son grand-père, son père et trois oncles paternels. Seize mois après le diagnostic initial de MCI, le patient se convertit en probable maladie d'Alzheimer avec un MMS à 20/30. Les concentrations de Tau T et Tau P étaient supérieures à la moyenne (75).

II.4.2.2. A propos de la maladie d'Alzheimer.

II.4.2.2.1. Biochimie.

II.4.2.2.1.1. La protéine Tau totale.

La protéine Tau est localisée dans les axones des neurones. Il existe six différentes isoformes de cette protéine avec de nombreux sites de phosphorylation. La première étude la rapportant comme marqueur de la maladie d'Alzheimer date de 1993 (Vandermeeren et coll. Journal of Neurochemistry). La concentration totale des protéines Tau ou Tau T se mesurait en méthode ELISA par l'intermédiaire d'anticorps(Ac) polyclonaux. Puis secondairement ce sont les Ac monoclonaux qui sont apparus et qui ont permis la mise en évidence, toujours en technique ELISA, des 6 iso-formes quelle que soit leur phosphorylation (18). L'élévation de la concentration de la protéine Tau dans le LCR s'expliquerait par la dégénérescence

neuronale. En effet la protéine Tau devenue extra cellulaire est alors en contact direct avec le LCR (114). Ainsi il est posé l'hypothèse que la concentration de Tau total serait le reflet de l'intensité de la dégénérescence neuronale des maladies chroniques neurodégénératives (18).

II.4.2.2.1.2. La protéine $A\beta_{1-42}$.

Les dépôts Ab amyloïde dans le cerveau sous la forme de plaques séniles seraient la conséquence d'une hypothèse formulée par Hardy et Selkoe en 2002 : l'hypothèse de la cascade amyloïde. Ainsi l'APP ou « Amyloïd precursor protein » (précurseur de la protéine amyloïde) est une protéine transmembranaire qui est clivée par deux protéases : la β secretase et la γ secretase. L'ectodomaine de l'APP (extrémité N terminale) est clivé par la β secretase pour donner la protéine APPs β . Alternativement, un clivage α de l'APP empêche la formation du peptide A β amyloïde et sécrète la protéine APPs α . Mais l' APPs β peut être clivée par la γ secretase, ce qui libère finalement le peptide A β . Par ces mécanismes plusieurs peptides Ab_{1-40} et Ab_{1-42} sont excrétés mais le plus « amyloïdogène » est le peptide Ab_{1-42} . Ceci serait alors à l'origine de la cascade des symptômes du MCI puis de la maladie d'Alzheimer par la formation des plaques séniles. Les rares familles ayant une mutation du gène codant pour l'APP confirment l'hypothèse de Hardy et Selkoe (18,114). Par ailleurs en 2000, Ly et coll. lors d'une étude sur les ARN messagers pendant la division mitotique des fibroblastes ont retrouvé un nombre élevé d'erreurs dans le mécanisme de la mitose qui aboutissent à une dérégulation génétique. Par exemple les changements associés à un défaut de régulation de l' « APP binding protein » ou protéine de liaison à l'APP sont responsables en partie de la formation des plaques séniles (5).

On attribuait initialement la diminution de la concentration dans le LCR de Ab_{1-42} à la formation des plaques séniles mais d'autres études trouvent aussi une diminution de la concentration de ce peptide dans d'autres maladies neurologiques qui sont des pathologies sans formation de plaques séniles telle la sclérose en plaque ou la maladie de Creutzfeldt Jacob par exemple. Des études par autopsie confirment la corrélation entre la diminution de la concentration de ce peptide et l'augmentation du nombre de plaques séniles dans l'hippocampe et le néocortex. Finalement les auteurs s'accordent à attribuer la baisse d' Ab_{1-42} pour une grande partie à la formation des plaques séniles (18).

II.4.2.2.1.3. La protéine Tau phosphorylée.

La protéine Tau phosphorylée ou Tau P est le marqueur le plus récemment retrouvé dans la démence de type Alzheimer. Il s'agit plus précisément d'un marqueur de la dégénérescence neurofibrillaire. Il existe de multiples techniques ELISA pour identifier les épitopes phosphorylés de la protéine Tau : thréonine 181 et 231, thréonine 181, sérine 199, thréonine 231 et sérine 235, thréonine 231, sérine 396 ou 404. Il n'y a pas de modification de la concentration de Tau P après un AVC ischémique ou dans la maladie de Creutzfeldt Jacob (18). La phosphorylation de Tau est à l'origine de la formation des filaments hélicoïdaux protéiques qui a pour conséquence histologique l'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire (114).

Il existe d'autres phénomènes biochimiques dans la maladie d'Alzheimer mais ils sont placés en bas de cette cascade amyloïde : la perte neuronale et synaptique, la gliose, l'inflammation et le stress oxydatif par exemple (114). La *figure 13* ci dessous illustre les processus pathogènes centraux principaux de la maladie d'Alzheimer et leurs marqueurs correspondants (18) :

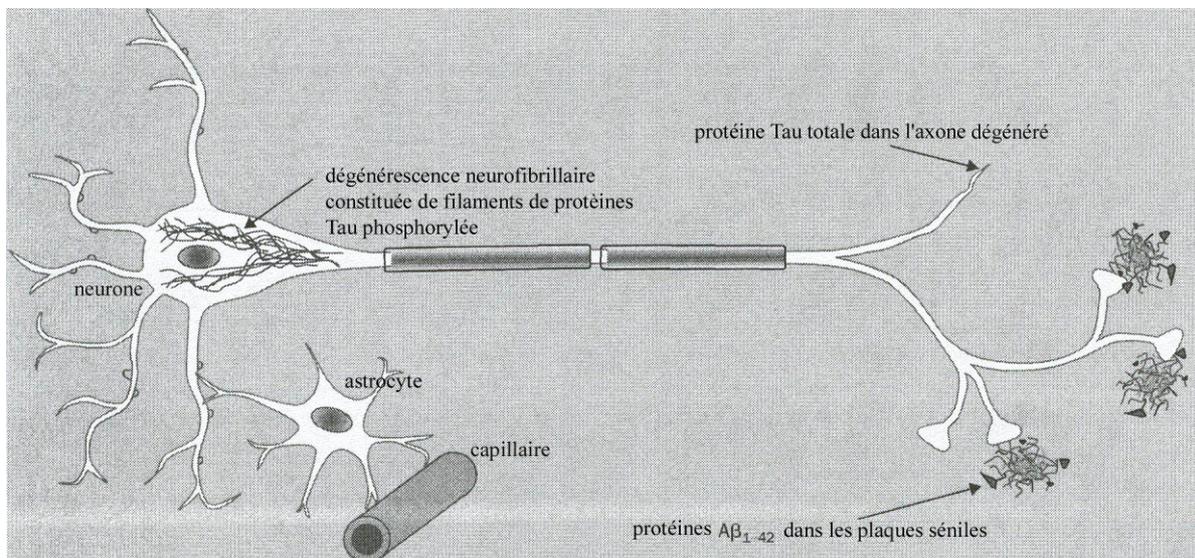


Figure 13 : Vision schématique du processus pathogène. Tau total = marqueur de la dégénérescence neuronale, Tau phosphorylée = marqueur de l'hyper phosphorylation de Tau et de la formation des filaments, Aβ₁₋₄₂ = marqueur de la formation des plaques séniles (18)

II.4.2.2.2. les concentrations des bio marqueurs.

Initialement plusieurs opinions se sont succédées au stade de démence dégénérative à propos du niveau des bio marqueurs. Dans la maladie d'Alzheimer il y aurait une augmentation précoce et stable de la concentration en protéine Tau du LCR et celle ci ne

serait pas corrélée à la sévérité de la maladie. Mais pour d'autres auteurs la concentration de Tau augmenterait parallèlement à la progression de la maladie et serait donc corrélée au déclin cognitif global. La concentration dans le LCR de la protéine Ab₁₋₄₂ serait plus ou moins élevée au début de la maladie puis déclinerait progressivement en parallèle de l'évolution négative de la maladie d'Alzheimer (26). Ces données sont rapportées en 2000 mais c'est un domaine où la connaissance va très vite depuis quatre ans, vu la nouveauté du sujet. Les données suivantes confirment un changement de point de vue (18).

II.4.2.2.2.1. La protéine Tau totale.

Aujourd'hui, suite à plusieurs études multicentriques on considère comme marqueur sensible de la maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets normaux, l'élévation de la concentration de la protéine Tau (concentration trois fois plus grandes en moyenne que le sujet normal (18)). Une méta analyse compilant les deux techniques ELISA disponibles (« innogenetics ELISA » et « athena ELISA ») a été réalisée par Blennow et coll. en 2003 (18). Ainsi 36 études de la technique « innogenetics ELISA » regroupant 2500 déments Alzheimer et 1400 cas témoins normaux donnent une spécificité de 90% et une sensibilité de 81%. Pour les 5 études sur « athena ELISA », la spécificité est identique à « innogenetics ELISA » mais la sensibilité est inférieure. cf. *figure 14*

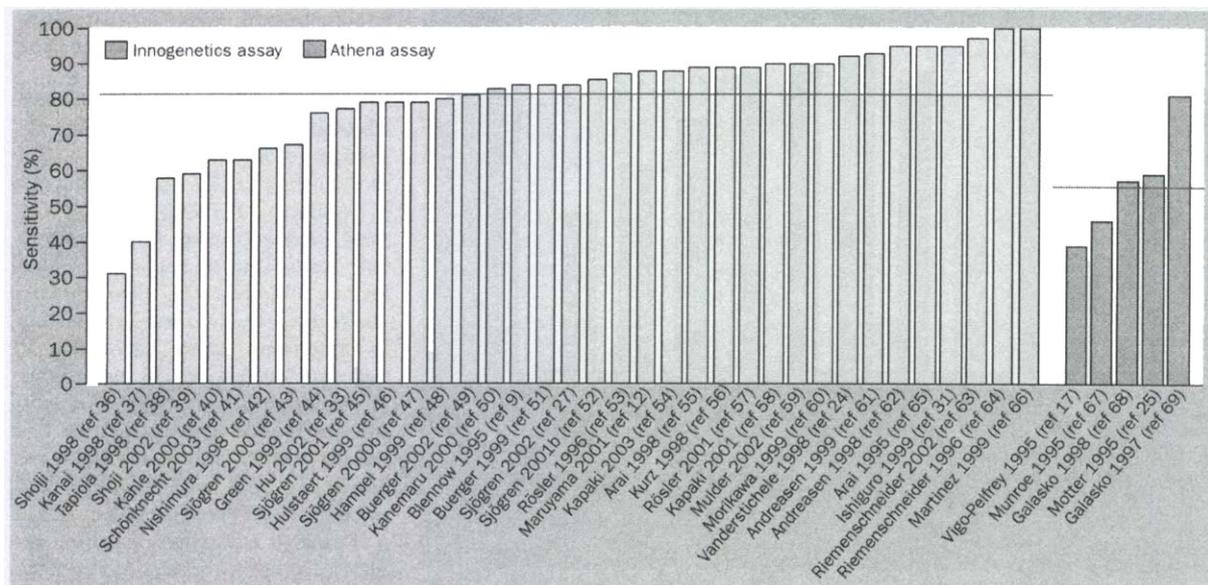


Figure 14 : Méta analyse des deux techniques de dosage ELISA pour la concentration de Tau Total dans le LCR. La ligne représente la moyenne de sensibilité diagnostique

Les concentrations de Tau total sont normales dans la démence alcoolique, la dépression et les maladies chroniques neurologiques comme la maladie de Parkinson ou la paralysie supra nucléaire progressive. La spécificité n'est pas optimale car dans d'autres démences, Tau est augmentée (démence vasculaire voire démence fronto-temporale pour certains auteurs). Mais certains chercheurs estiment fréquente, la concomitance d'une démence vasculaire et d'une démence dégénérative de type Alzheimer (18).

II.4.2.2.2. La protéine Ab₁₋₄₂.

Il y a une diminution de l'ordre de 50% de la concentration de la protéine Ab₁₋₄₂ (ou protéine b amyloïde) dans le LCR chez le sujet Alzheimer (18,74, 75). Comme précédemment Blennow et coll. ont comparé les deux techniques ELISA à disposition (18). Pour « innogenetics ELISA » il y a 13 études connues regroupant 600 malades Alzheimer et 450 cas témoins normaux. La spécificité est de 90% et la sensibilité de 86%. Pour « athena ELISA » seules deux études existent et obtiennent les mêmes valeurs statistiques. Cf. *figure 15*. Il n'y a pas assez de données lorsque l'on compare au marqueur précédent pour savoir si la concentration de la protéine Ab₁₋₄₂ permet une distinction entre la maladie d'Alzheimer et une maladie neurologique chronique. Les concentrations sont normales chez le dépressif ou dans la maladie de Parkinson. La spécificité du test n'est pas optimale car la concentration de la protéine b amyloïde diminue dans d'autres démences comme la démence à corps de Lewy ou la démence vasculaire (18).

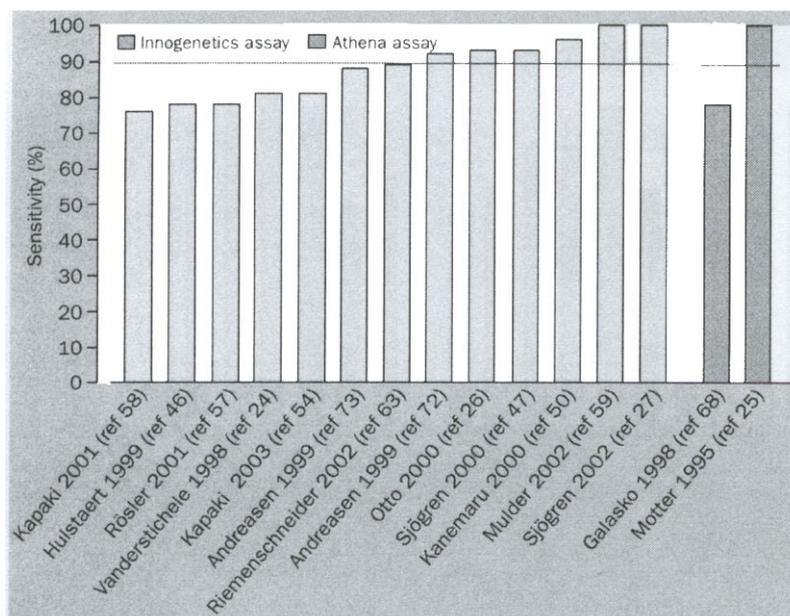


Figure 15 : Méta analyse des deux techniques de dosage ELISA pour la concentration de

II.4.2.2.3. La protéine Tau phosphorylée.

Les six différentes techniques de mesure par ELISA trouvent une augmentation de la concentration de Tau P chez les patients Alzheimer (18, 4). Blennow et coll. ont colligé 11 études de dosage de la protéine Tau P, rassemblent 800 patients Alzheimer et 370 cas témoins normaux. La sensibilité moyenne obtenue est de 92% et la spécificité moyenne est de 80%. Au sein d'une même technique ELISA les données statistiques varient considérablement d'une étude à l'autre. Par contre les épitopes Thréonine 181, Sérine 199 et Thréonine 231 ont une sensibilité identique de 85%. En outre, la spécificité de la protéine Tau P pour la maladie d'Alzheimer est supérieure aux deux autres bio marqueurs (18).

II.4.2.3. A propos du MCI.

Il n'y avait encore que peu d'études publiées jusqu'en 2000 sur les possibles bio marqueurs du MCI que sont la protéine tau et la protéine Ab₁₋₄₂, notamment sur leur pouvoir prédictif (26). A propos du pouvoir diagnostique et prédictif chez le MCI, ces marqueurs semblent avoir un potentiel plus performant que l'imagerie au stade précoce de la maladie car les modifications des concentrations de Tau T dans le LCR sont une augmentation de 210 à 290% alors que l'atrophie de l'hippocampe est de 9 à 15%. De plus la sensibilité des concentrations serait la même (élévation de Tau T et Tau P et diminution de Ab₁₋₄₂) qu'il s'agisse de déments type Alzheimer légers, de sujets MCI « progressive » ou de MCI stables (18).

En 1999, Andreasen et coll. réalisent une étude prospective sur les deux bio marqueurs chez 16 patients MCI suivis pendant 13,6 mois en moyenne qui convertiront tous en démence d'après les critères du DSM IV. La population témoin comporte 15 personnes qui ne seront malheureusement pas suivies ce qui handicape la valeur des résultats en plus du faible échantillonnage. Les auteurs montrent qu'il existe une forte sensibilité lors de la combinaison des deux bio marqueurs pour prédire qui convertira en maladie d'Alzheimer parmi les sujets MCI. L'augmentation de la concentration de Tau T dans le LCR serait le reflet de deux phénomènes pathologiques. Celui de la dégénérescence neuronale et axonale lors de la maladie d'Alzheimer et/ou de la formation des neurofilaments retrouvés dans la dégénérescence neurofibrillaire. Alors que la diminution de la concentration dans le LCR de

la protéine Ab₁₋₄₂ serait l'expression d'une diminution d'excrétion des protéines β amyloïdes, ces dernières s'accumulant au niveau des plaques séniles (3).

En 2002 est publiée la première étude rapportant un rôle prédictif au dosage de la protéine Tau P. Buerger et coll. affirment, après une étude sur 77 individus MCI, que l'augmentation de concentration de la protéine tau P, thréonine 231, est un marqueur précoce et significatif de conversion en maladie d'Alzheimer. Ils ne retrouvent pas de différence pour la dosage de Tau T entre les MCI stables et les MCI « progressive » et concluent que le dosage de la Tau P est plus sensible que celui de la protéine Tau T pour prédire un déclin cognitif parmi les sujets MCI (23).

Maruyama et coll. ont quant à eux fait une étude prospective de même type qu'Andreasen et coll. mais de durée plus longue (en moyenne 2,5 ans) avec inclusion uniquement des patients MCI qui convertiront en maladie d'Alzheimer (74). Contrairement à Andreasen et coll. le suivi prospectif a concerné 15 sujets témoins normaux, 54 déments de type Alzheimer et 19 patients MCI selon les critères de l'échelle CDR avec un score à 0,5. Plusieurs études constatent une augmentation de la concentration de Tau dans le LCR au stade de MCI et de maladie d'Alzheimer précoce mais les données concernant les concentrations de la protéine Ab₁₋₄₂ sont contradictoires c'est pourquoi Maruyama et coll. ont réalisé cette étude des marqueurs dans le LCR dont voici les résultats :

- Il n'y a pas de corrélation significative entre le taux de Ab₄₂, l'âge et le sexe dans le groupe témoin
- Il y a une différence significative du taux de Ab₄₂ entre les trois groupes ($p=0.0003$) sauf entre le groupe témoin et le groupe MCI. Plus précisément, il y a une diminution significative ($p=0,02$) du taux de Ab₄₂ entre le groupe MCI (539,5 +/- 149,6 pg/ml) et le groupe Alzheimer (397,6 +/- 164,1 pg/ml). *cf. figure 16 ci dessous*

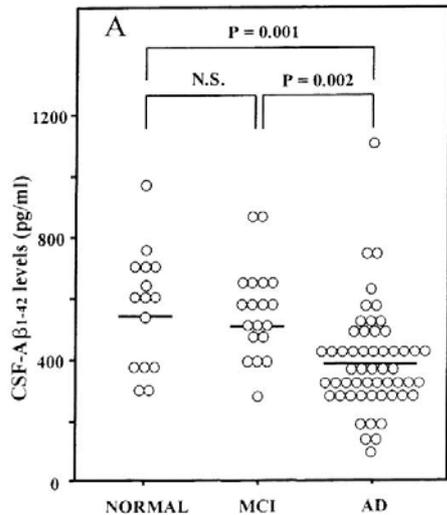


Figure 16 : concentration de la protéine Ab42 dans le LCR parmi trois groupes : normal, MCI et Alzheimer (AD). La barre représente la valeur moyenne
 NS =différence non significative

- Le génotype Apo E n'a pas d'influence sur le taux de Ab42 chez les sujets MCI
- Le taux de Ab42 est corrélé au score de MMSE (p=0.0002). cf. figure 17 ci dessous

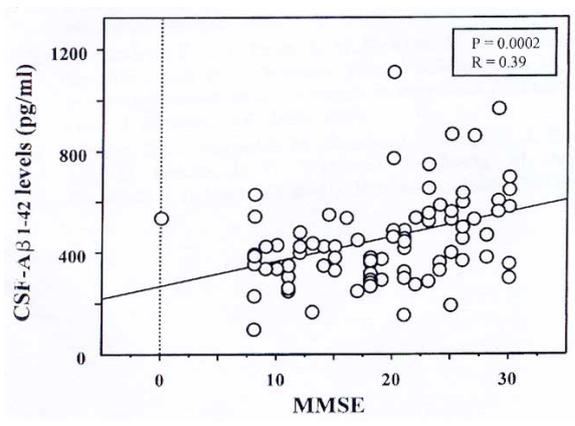


Figure 17 : concentration de la protéine Ab42 en fonction du score au MMSE pour les 88 patients de l'étude

- Il y a une différence significative du taux de Tau T entre le groupe témoin et les deux groupes ayant un déclin cognitif. Malgré un chevauchement des valeurs pour le groupe MCI. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ayant un déclin cognitif. Cf. figure 18 ci dessous.

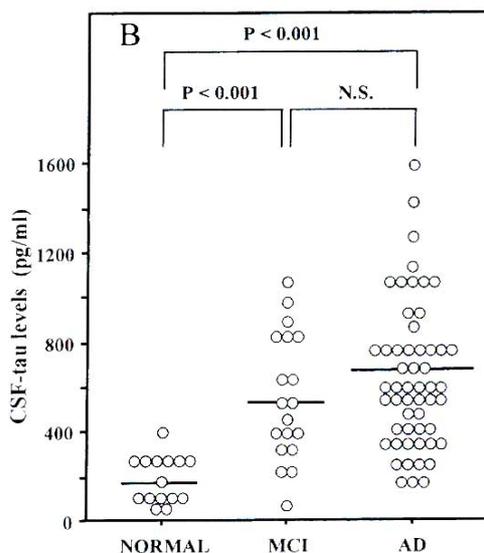


Figure 18 : concentration de la protéine Tau dans le LCR parmi trois groupes : normal, MCI et Alzheimer (AD). La barre représente la valeur moyenne
 NS =différence non significative

Pour ces auteurs, l'étude de la concentration de la protéine Ab42 reflète le niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer comme l'illustre la figure 17. Durant le processus de conversion des sujets MCI en démence, ils soulignent la chronologie de la variation des concentrations des bio marqueurs : l'élévation de la concentration de Tau dans le LCR précède la diminution de la concentration protéine Ab42. Le peptide Ab qui serait sécrété par le neurone dans l'espace extra cellulaire s'accumule dans les plaques séniles. Or le LCR est en contact direct avec l'espace extra cellulaire. Ceci expliquerait donc les valeurs mesurées de la protéine Ab42 (74). Reimensenheider et coll. soulignent que la diminution de concentration de la protéine Ab42 est retrouvée de manière inconstante à la phase précoce (95). Maruyama et coll. proposent d'utiliser le dosage de la protéine Tau T comme un marqueur pronostic de conversion des sujets MCI en maladie d'Alzheimer et de considérer la protéine Ab42 comme le reflet de la sévérité de la maladie démentielle (74).

En 2003, Andreasen et coll. poursuivent leur étude sur les marqueurs en s'intéressant aux concentrations dans le LCR de la protéine Tau T, de la protéine Tau P et de la protéine Ab₁₋₄₂ (4). L'étude comprend 44 patients MCI devenant déments de type Alzheimer et 32 cas témoins suivis pendant un an. Cette fois ci la protéine Tau T a significativement augmenté par rapport au groupe témoin ($p < 0,0001$) et il en est de même pour Tau P. La protéine Ab₁₋₄₂ est significativement plus basse que le groupe témoin ($p < 0,0001$). La sensibilité de prédiction de conversion des sujets MCI en Alzheimer pour les trois marqueurs est de l'ordre de 70 à 80%. De plus ces trois bio marqueurs sembleraient avoir une valeur clinique au stade précoce de

démence de type Alzheimer. D'autres études retrouvent une augmentation de Tau T et Tau P et une diminution de la protéine Ab₁₋₄₂ dans le LCR à différents niveaux pathologiques : au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, chez les MCI « progressive » (18, 4). Donc pour les auteurs, ces changements de concentration des trois bio marqueurs précèderaient la phase clinique de la démence et seraient présents au stade initial de la maladie d'Alzheimer (4). Ils voient là un intérêt majeur lors des essais cliniques des futurs traitements de la maladie d'Alzheimer et pour l'évaluation de leur efficacité thérapeutique.

Dans une autre étude de 2003, Zetteberg et coll.(121) suivent sur le plan clinique et biologique 53 patients MCI pendant 20 mois en moyenne. A la fin de l'étude 24 patients auront une maladie d'Alzheimer, 10 auront une autre démence (maladie à corps de Lewy, démence fronto-temporale...) et 21 sujets MCI resteront stables. La concentration de Tau T est significativement plus élevée chez les MCI « progressive » à 616 pg/ml (normes : 480 à 816) que chez les sujets MCI stables à 252 pg/ml (normes : 198 à 408) avec $p < 0,001$. Il en est de même pour Tau P avec $p < 0,001$. Ils obtiennent les meilleurs résultats de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive avec des « cut-off » supérieurs à 530 pg/ml pour Tau T, supérieur à 80 pg/ml pour Tau P, inférieur à 400 pg/ml pour Ab₄₂ pour au moins deux marqueurs positifs. La sensibilité est alors de 68% et la spécificité est à 97%. Dans le cas d'un marqueur pris seul, c'est la concentration de Tau T qui a la meilleure sensibilité (73%) et la meilleure spécificité (94%). La proportion de patients qui sont correctement diagnostiqués lors d'un test positif est la valeur prédictive positive (VPP). Celle ci est améliorée considérablement lors de la combinaison des marqueurs (121, 65). Par exemple pour une prévalence de 0.4, la VPP est de 94% pour les tests combinés contre 40% sans les tests de marqueurs. La VPN est de 81%. cf. figure 19 ci dessous :

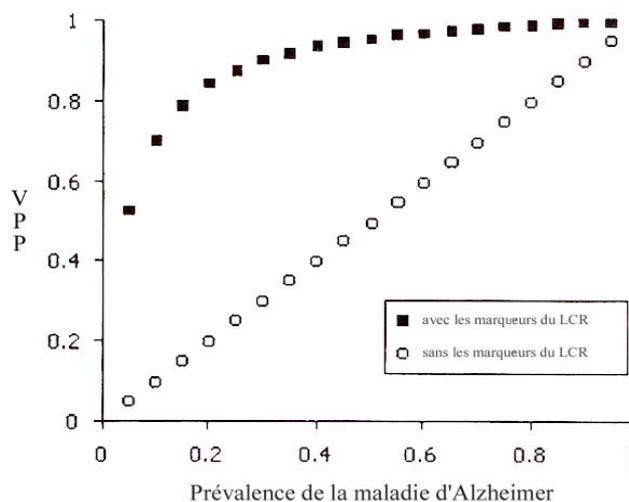


Figure 19 : Valeur prédictive positive à différentes valeurs de préva

Les auteurs concluent à une haute valeur prédictive des marqueurs combinés après réalisation de « cut-off » et proposent que l'utilisation des marqueurs soit un complément au diagnostic actuel de maladie d'Alzheimer au stade précoce parmi les sujets ayant une plainte mnésique isolée.

La même année Olsson et coll. dosèrent dans le LCR l'APPs a, l'APPs b et l'Ab₁₋₄₂ chez les trois groupes de patients classés selon le génotype Apo E. Comme les auteurs précédents, ils retrouvent une diminution significative de l'Ab₁₋₄₂ chez le dément de type Alzheimer par rapport au groupe normal et un niveau de concentration intermédiaire pour les sujets MCI. Pour la concentration d'APPs plusieurs études ne retrouvent pas de données significatives chez les sujets Alzheimer par rapport au groupe témoin. Dans cette étude les auteurs ont développé une technique de marquage ELISA non commercialisée contrairement à celle de l'Ab₁₋₄₂. La concentration de l' APPs a est diminuée proportionnellement au nombre croissant d'allèle e4 (0,1 ou 2 allèles) de l'Apo E. Ce n'est pas le cas pour l' APPs b. Les sujets MCI se distinguent du groupe témoin par la décroissance de l'Ab₁₋₄₂ (comme les études précédentes) et par l'élévation de la concentration de l' APPs b. L'inconvénient de cette étude provient du manque de sélectivité de la technique ELISA pour l'APPs car elle détecte aussi une autre forme de protéine, l'APP holo (114).

II.4.2.4. Limites de l'utilisation des bio marqueurs.

Nous l'avons déjà mentionné plus haut, les études par autopsie retrouvent selon les séries 40 à 80% de démence vasculaire comprenant des lésions histopathologiques de la maladie d'Alzheimer. De plus il semblerait y avoir un chevauchement des valeurs des concentrations des bio marqueurs entre la démence à corps de Lewy et la démence de type Alzheimer. Pour des raisons encore non expliquées, il y a des différences de niveau de concentration des bio marqueurs dans les séries d'autopsie comparées aux patients vivants chez les sujets Alzheimer. Ainsi la concentration de l' Ab₁₋₄₂ est en moyenne de 170 pg/ml chez le dément décédé mais de 187 pg/ml chez le patient vivant ; et Tau T est plus élevée à 677 pg/ml contre 559 pg/ml chez le patient en vie (18).

De plus au niveau technique, il y a un manque de standardisation puisque par exemple pour une même méthode de mesure de Tau T en ELISA, il y a une variation des résultats de

354% (106 à 375 pg/ml). Par ailleurs les protéines Tau et Ab₁₋₄₂ ont tendance à adhérer aux parois des tubes de verre ou de plastique. Seuls les tubes en polypropylène échappent à cet inconvénient. La ponction lombaire (PL) est une technique invasive qui nécessite une pratique régulière et ses effets secondaires auraient tendance à diminuer à partir de 60 ans. En particulier le mal de tête post PL qui a une incidence inférieure à 2%. Un autre facteur limitant est la variation des concentrations au cours de la maladie. Mais plusieurs études longitudinales ne retrouvent pas de différences les deux premières années chez les sujets MCI qui convertissent en maladie d'Alzheimer. A l'opposé une étude longitudinale de 6 ans montre une décroissance linéaire de la concentration de la protéine Thréonine 181-Tau phosphorylée selon l'évolution vers une maladie d'Alzheimer (18).

Pour Blennow et coll. le dosage des bio marqueurs devrait être utilisé comme le dosage des CPK et de la troponine dans le diagnostic d'infarctus (18). C'est à dire associé à l'examen clinique et aux examens complémentaires en l'absence de bio marqueurs plus performants. Le dosage de Tau P semblerait le plus prometteur comme marqueur prédictif.

II.5. Les apports de l'imagerie.

Il existe deux catégories d'examens complémentaires en neurologie, ceux qui permettent de visualiser les structures anatomiques par exemple le scanner et l'IRM cérébral (imagerie morphologique) et ceux qui permettent d'étudier le fonctionnement de ces structures, c'est à dire la TEP (tomographie à positon), la TEMP (tomoscintigraphie par émission monophotonique) ou la spectro-IRM (imagerie fonctionnelle).

L'enregistrement de l'activité électrique des neurones du cerveau par l'intermédiaire de l'électroencéphalogramme ou EEG s'avère peu contributive à l'étude des patients MCI et Alzheimer précoces. Signalons tout de même chez ces patients une similarité de tracé avec une augmentation des bandes thêta et une diminution de la puissance des bandes alpha (5).

Quant à la scintigraphie cérébrale elle retrouve une diminution de la perfusion sanguine de l'hippocampe et de l'amygdale (100). Elle est peu utilisée en recherche clinique.

A ce jour le potentiel informatif de l'imagerie réside dans une lecture des données radiologiques dans le temps plutôt qu'une lecture instantanée où les modifications apparaissent moins évidentes et leur valeur diagnostique pas encore assez précise (89).

II.5.1. Imagerie morphologique.

II.5.1.1. La tomodensitométrie ou TDM.

Le scanner cérébral ou TDM est peu contributif à la caractérisation du patient MCI et à son évolution. Par contre c'est le premier examen complémentaire à réaliser devant l'apparition d'un déficit cognitif pour éliminer d'autres étiologies (tumeur cérébrale, etc...)

A noter tout de même qu'il existe une étude longitudinale réalisée en 2000 par Wolf et coll. (111) qui trouvent que le risque de conversion des sujets MCI en maladie d'Alzheimer est corrélé au degré d'atrophie temporale et à l'importance des lésions de la substance blanche. Pour Krasuki et coll. il existe chez les sujets MCI une atrophie du lobe médio-temporal gauche et une diminution du volume des lobes médio-temporaux sauf le gyrus parahippocampique droit (97).

II.5.1.2. L'imagerie par résonance magnétique ou IRM.

L'IRM est la technique d'analyse volumétrique la plus adaptée pour mesurer les structures dégénérantes en particulier chez les patients MCI d'autant que dans la maladie d'Alzheimer débutante il existe une atrophie précoce de certaines régions du cerveau telles l'hippocampe et le cortex entorhinal. Par ailleurs Visser et coll. concluent que la puissance prédictive de l'IRM associée aux tests psychométriques est considérable en comparaison de chacun pris séparément (111).

II.5.1.2.1. L'hippocampe

Concernant le processus de vieillissement normal, les résultats divergent sur l'item de la réduction de volume de l'hippocampe. En 1997, Jack et coll. dans une étude comparative des clichés IRM de 126 personnes âgées normales retrouvent une réduction du volume de l'hippocampe parallèlement à l'augmentation de l'âge des patients avec un taux moyen annuel de perte de volume au niveau de l'hippocampe d'environ 1,5% prédominant à la tête de l'hippocampe. A l'opposé, Reiman et coll. ne retrouvent pas de corrélation significative entre l'âge et le volume de l'hippocampe (26). Bell-McGinty et coll. ont réalisé des mesures morphométriques du cerveau et de ses structures chez les sujets âgés dépressifs ou non. Il en ressort une diminution du volume de l'hippocampe par rapport au groupe témoin chez le groupe de patients âgés dépressifs (69).

A titre de comparaison, dans la maladie d'Alzheimer débutante on constate que le volume moyen de l'hippocampe est inférieur de 1,75 déviations standard (26). De plus pour

certaines auteurs l'atrophie globale du cerveau et de l'hippocampe serait associée à la présence de l' allèle e4 or plusieurs chercheurs dont Jack et Bigler contredisent fermement cette hypothèse. Juottonen et coll. ont mis en évidence que la région la plus atteinte dans la maladie d'Alzheimer concernant l'item de l'atrophie cérébrale n'est pas l'hippocampe mais le cortex entorhinal qui est la première région lésée par le processus dégénératif démentiel (26). L'atrophie cérébrale généralisée, la perte de matière grise et l'accroissement des lésions de la substance blanche sont d'autres signes radiologiques concordants à l'IRM (39). Chez les patients déments de type Alzheimer, une diminution de la mémoire verbale est le reflet d'une diminution du volume de l'hippocampe droit alors qu'une diminution de la mémoire visuelle est plutôt le reflet d'une diminution de volume du parahippocampe et de l'amygdale droite (26).

Dans une première étude en 1993 De Leon et coll. ont montré qu'il existait une diminution du volume de l'hippocampe chez les sujets normaux à risque de développer une maladie d'Alzheimer. Puis quatre ans plus tard la même équipe constate qu'une diminution du volume de l'hippocampe chez les patients MCI est prédictive de conversion en maladie d'Alzheimer (111) ; Jack et coll. en arrivent aux mêmes conclusions indépendamment des scores aux tests psychométriques ou du génotype (26, 90). La *figure 20* est un exemple de comparaison des volumes hippocampiques d'après l'étude de De Leon et coll. en 1997 : il y a une diminution du volume de l'hippocampe chez le patient MCI par rapport au sujet témoin normal.

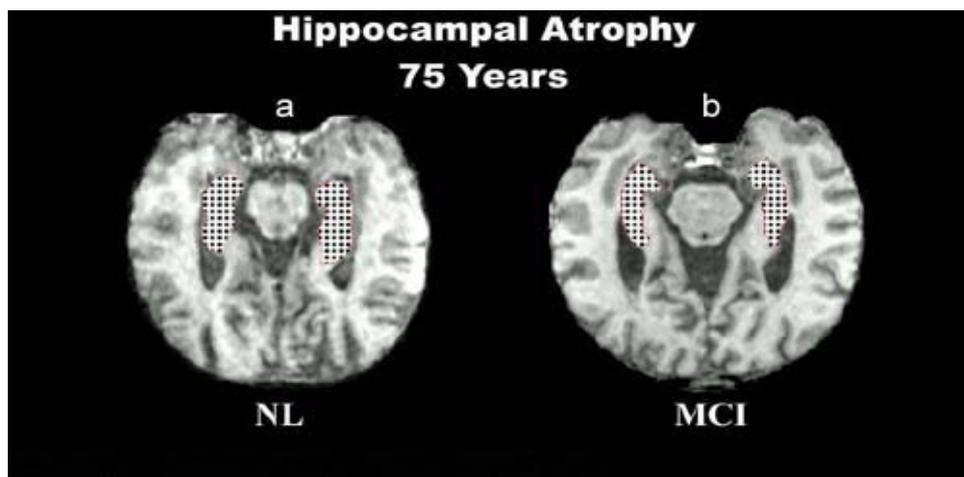


Figure 20 : Comparaison des volumes des hippocampes en IRM chez une personne âgée normale(a) et un sujet MCI (b) (68)

La comparaison de clichés IRM réalisés chez les sujets normaux et chez les sujets MCI met en évidence pour ces derniers une diminution du volume total de la substance grise et de la substance blanche ainsi qu'une augmentation du volume des ventricules. Finalement ce sont les mêmes modifications que la maladie d'Alzheimer qui sont constatées au niveau qualitatif mais pas au niveau quantitatif. Mais c'est la mesure de structures cibles (hippocampe ou cortex entorhinal) qui s'avère la plus contributive au diagnostic de MCI plutôt que les mesures globales (111). Ainsi l'analyse de la région hippocampique permet de séparer dans 74% des cas les sujets normaux des sujets MCI ou Alzheimer. En 1998 Jack et coll. confirment la valeur prédictive de démence pour la diminution de volume de l'hippocampe mais attention celle ci, nous l'avons vu plus haut, existe aussi dans le vieillissement normal (26, 111).

Pour Petersen et coll. l'atrophie hippocampique est un marqueur d'évolution des sujets MCI en maladie d'Alzheimer (116). En effet l'équipe de la clinique Mayo a réalisé une étude comparative en IRM du volume de l'hippocampe chez 161 témoins, 94 sujets MCI et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dont 78 ont un score CDR à 0,5 et 72 avec un score CDR à 1. Il est possible de différencier les sujets MCI du groupe témoin en comparant le volume de l'hippocampe. L'étude permet même de retracer l'historique de la progression du processus dégénératif avec un commencement à la tête de l'hippocampe suivi d'une extension de l'atrophie vers le corps et la queue de l'hippocampe se traduisant par une altération des fonctions cognitives.

Convit et coll. réalisent une étude comparative de la mesure des structures cérébrales (focale ou régionale) afin de permettre une détection des patients MCI qui se convertiront en démence de type Alzheimer. Ainsi l'analyse de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique dégage une faible sensibilité ($Se = 57\%$) par rapport à la mesure combinée plus performante d'une région plus étendue comprenant le gyrus fusiforme, le cortex hippocampique, le gyrus temporal médian et inférieur (Sensibilité = $92,8\%$ et Spécificité = $95,6\%$). Pour De Santi, une atteinte hippocampique isolée serait caractéristique d'un MCI et l'extension des modifications au néocortex signerait la conversion en maladie d'Alzheimer. D'autres auteurs comme Visser et coll. s'attachent à étudier des régions du cerveau qui sont techniquement plus accessibles et reproductibles en pratique courante. Ils montrent que la diminution de volume du lobe médio-temporal chez les sujets MCI est un marqueur prédictif d'évolution vers une démence de type Alzheimer (111). Certains pensent que les mesures du volume et de la longueur du cortex entorhinal sont plus précises que la mesure volumétrique de l'hippocampe seul. A l'opposé d'autres chercheurs ne retrouvent pas de distinction parmi les trois classes de patients âgés

entre la mesure du volume de l'hippocampe et celle du cortex entorhinal. Comme la reproductibilité des mesures volumétriques de l'hippocampe est plus sûre, ils suggèrent de s'intéresser de préférence à cette analyse volumétrique (61).

Le suivi longitudinal pendant 3 ans par Jack et coll. portant sur l'étude de la progression de l'atrophie hippocampique parmi les sujets normaux, MCI ou Alzheimer permet de tirer les conclusions suivantes (111). La progression de l'atrophie hippocampique est supérieure pour les patients Alzheimer par rapport aux patients MCI et pour les patients MCI par rapport aux sujets normaux. La progression de l'atrophie s'avère plus franche s'il y a une nette aggravation des fonctions cognitives parmi les MCI ou Alzheimer comparé aux sujets stables. En effet les taux annuels de progression de l'atrophie sont illustrés dans le *tableau 12*. Jack et coll. émettent donc l'hypothèse que la mesure quantitative du volume de l'hippocampe pourrait distinguer les MCI stables des MCI « progressive » (26).

Statut cognitif	Taux de progression annuel de l'atrophie hippocampique
Groupe témoin stable	1,73%
Groupe sujets normaux déclinants	2,81%
Groupe MCI stables	2,55%
Groupe MCI déclinants ou « progressive »	3,69%

Tableau 12 : étude de Jack et coll. (111) calcul du taux de progression d'atrophie hippocampique selon le statut cognitif

II.5.1.2.2. Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal est une région d'un grand intérêt car c'est la région corticale la plus précocement touchée lors de la maladie d'Alzheimer (26)(présence de la dégénérescence neurofibrillaire) d'où l'intérêt en matière d'analyse volumétrique.

En 1999 Bobinski et coll. ont montré que la diminution de volume du cortex entorhinal avait un pouvoir discriminant supérieur à celle de l'hippocampe pour différencier les sujets normaux des patients ayant une maladie d'Alzheimer débutante. Mais la même année, Frisoni et coll. prouvèrent le contraire (39) et d'autres études sont pour le statut quo

(111). Par contre Xu et coll. pensent que ces modifications volumétriques du cortex entorhinal permettent de distinguer les sujets normaux des MCI ; et Du et coll. en 2001 vont plus loin en différenciant ainsi les sujets MCI des patients Alzheimer (39, 111) mais ces deux mesures (volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal) sont comparables pour séparer les patients MCI des sujets âgés normaux (111).

Les mesures du cortex entorhinal sont très précises et difficilement reproductibles en dehors d'équipes de recherche c'est pourquoi les auteurs préconisent finalement la mesure volumétrique de l'hippocampe pour séparer une population normale d'une population MCI. De plus la mesure volumétrique individuelle a un intérêt limité car les recouvrements des mesures entre ces deux groupes sont importants (111). La *figure 21* est l'illustration des comparaisons de volumes du cortex entorhinal et de l'hippocampe à l'IRM en fonction du statut cognitif (39).

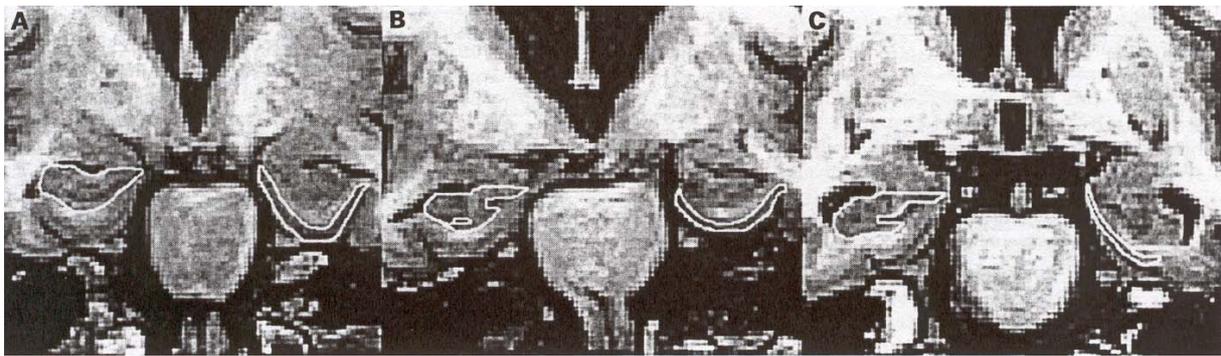


Figure 21 : Comparaison en IRM des mesures du volume de l'hippocampe (à gauche) et du cortex entorhinal (à droite) – (A) Cognition normale, (B) MCI, (C) maladie d'Alzheimer.

Les mesures combinées des volumes du cortex entorhinal, de l'hippocampe et du cerveau améliorent la distinction entre les sujets âgés normaux, les sujets MCI et les patients atteints d'une démence dégénérative de type Alzheimer (39).

II.5.2. Imagerie fonctionnelle.

II.5.2.1. La tomographie à positons ou TEP.

La TEP (ou « PET scan » dans la littérature anglo-saxonne) est considérée comme l'outil de recherche par excellence car il permet de mesurer précisément le métabolisme des

cellules neuronales ainsi que le débit sanguin cérébral. De plus il permet l'étude des voies de neurotransmission par des ligands radio-marqués.

L'observation du vieillissement normal par cette méthode radiologique souligne une discrète diminution globale du débit sanguin cérébral ainsi qu'une réduction du métabolisme neuronal qui est de l'ordre de 6% tous les 10 ans sans région focale précise (111, 26). A l'opposé, dans la maladie d'Alzheimer, il existe une réduction précoce et constante du métabolisme du cortex associatif temporo-pariétal et du cortex cingulaire postérieur qui n'est pas due à l'effet d'atrophie global du cerveau. Ces modifications peuvent exister aussi chez les familles à très haut risque d'Alzheimer ou chez les homozygotes de l'allèle ϵ 4 codant pour l'apolipoprotéine E (111, 89). Dans la maladie d'Alzheimer, le métabolisme cérébral et le flux sanguin sont corrélés au profil cognitif du patient (26). Le cortex rétrospinal (aires 29 et 30 de Brodmann) qui a été identifié comme étant la jonction entre les aires frontales et la base de l'hippocampe, est lui aussi atteint par une réduction du métabolisme. Ceci peut expliquer les troubles mnésiques car cette zone réalise le point de passage obligatoire entre les stratégies de rétablissement de la mémoire épisodique (aires préfrontales) et le processus de mémorisation (base de l'hippocampe) (83).

Reiman en 1998, a trouvé que la réduction de volume du cortex cingulaire postérieur était le signe le plus précoce et sensible dans la maladie d'Alzheimer par rapport à la mesure du volume de l'hippocampe (26). Ce qui en fait une région d'intérêt pour l'étude en TEP chez les patients Alzheimer à un stade précoce ou chez les sujets MCI. Pour de De Santi et coll. en 2001, la TEP a une supériorité à l'IRM pour distinguer les trois classes de sujets (normaux, MCI, Alzheimer) car la diminution du métabolisme est plus étendue que l'atrophie. La mesure du métabolisme ou du débit sanguin cérébral au TEP a une grande valeur prédictive de démence de type Alzheimer chez les personnes âgées ayant des troubles de la mémoire isolés. L'absence d'anomalies au TEP chez les patients ayant une plainte cognitive serait garante d'une non-évolution en maladie d'Alzheimer même après un suivi de trois ans (111). Pour Nestor et coll. d'après une étude sur un petit échantillon, l'aire corticale la plus précocement atteinte chez les sujets MCI est le cortex rétrospinal (aires 29 et 30 de Brodmann). Or nous savons que cette zone est très importante dans les processus de mémorisation car il a été rapporté des lésions focales à ce niveau qui sont responsables d'amnésies (83).

Selon une étude en 2001 d'Arnaiz et coll. le niveau de diminution du métabolisme temporo-pariétal gauche permet de définir les patients MCI « progressive » parmi les sujets

MCI avec une meilleure sensibilité s'il y a un couplage aux données neuropsychologiques. C'est à dire une sensibilité de 90% contre 65% pour les seules données neuropsychologiques et 75% pour les seules mesures du métabolisme. Dans une autre étude de 2001 portant sur 48 personnes âgées normales suivies pendant 3 ans, De Leon et coll. trouvent que les patients qui deviennent MCI sont ceux qui dès le début avaient une diminution marquée du métabolisme du cortex entorhinal. L'existence d'une diminution du métabolisme à ce niveau est prédictive de la survenue de troubles de la mémoire et d'une réduction du métabolisme du néocortex temporal et de l'hippocampe (111). Pour résumer la situation, les français Chételat et coll. comptabilisent quatre études qui rapportent une diminution du métabolisme du glucose dans le gyrus cingulaire postérieur chez les convertisseurs ou « progressive » ; et deux études retrouvent une diminution du métabolisme du cortex associatif temporo-pariétal postérieur mais les critères diagnostiques ne seraient pas optimaux (29).

Chételat et coll. réalisent une étude prospective sur l'observation du métabolisme du fluorodesoxy-glucose par TEP dans le cerveau pendant 18 mois avec un petit échantillon de 15 sujets âgés normaux et 17 patients MCI selon les critères de Petersen; les résultats sont publiés tout récemment en 2003 (29). Les patients MCI qui convertissent en maladie d'Alzheimer ont une diminution significative du métabolisme du glucose lors de l'inclusion par rapport aux sujets MCI stables dans le cortex temporo-pariétal postérieur droit mais les données du gyrus cingulaire postérieur sont peu contributives. Ce sont 40% des patients de l'étude qui convertissent en démence dégénérative et en accord avec les données actuelles ces patients avaient les scores de MMSE, de l'échelle de démence de Mattis (Dementia Rating Scale ou DRS) et du test de mémoire épisodique verbale significativement bas. Le pouvoir prédictif des tests cognitifs dans cette étude est inférieur à celui de la mesure du métabolisme du glucose. De plus il est retrouvé une diminution du métabolisme du glucose chez les patients Alzheimer et chez les sujets asymptomatiques à risque de développer ce type de démence. En conclusion ils émettent l'hypothèse que chez les patients qui convertissent en maladie d'Alzheimer, une diminution du métabolisme du cortex temporo-pariétal droit pourrait précéder la conversion. Alors que la latéralisation à gauche de l'hypométabolisme signerait une probable maladie d'Alzheimer d'autant que la perte de substance grise dans la maladie d'Alzheimer est plus grande du côté gauche que droit.

Nous avons vu que la TEP permet aussi l'analyse des voies de la neurotransmission in vivo. L'activité de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer est analysée par l'étude des dérivés du piperidyl. Les résultats des études varient autant que le nombre existant de

dérivés du piperidyl. Ainsi la diminution de l'activité de l'enzyme varie de 16 à 45% par rapport aux sujets normaux (96). Chez le patient Alzheimer il existe une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cortex et dans la région hippocampique. Elle est bien corrélée au score de MMSE. Et l'étude des liaisons agonistes nicotiques et antagonistes muscariniques montre une diminution de ces liaisons dans le cortex temporal chez le dément de type Alzheimer. D'où l'éventuel intérêt d'étude de l'activité cholinergique chez les sujets MCI. Mais pour De Kosky et coll. (35) l'activité de l'enzyme clé de la synthèse de l'acétyl choline qu'est l'acétyl choline transférase est identique pour les MCI et les sujets normaux dans le cortex temporo-pariétal et le cortex cingulaire. Et certaines études neuropathologiques ne retrouvent qu'une atteinte tardive de ce mécanisme or le MCI se situe au stade ultra précoce de la démence de type Alzheimer. Par ailleurs il s'avérerait que par un mécanisme dit de « up-régulation », l'activité de cette enzyme au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal serait plus importante chez le sujet MCI que chez le sujet vieillissant normal. Ceci remet en cause l'intérêt éventuel de l'étude de l'activité cholinergique au TEP pour différencier les trois classes de patients (111).

C'est en 2003 que Rinne et coll. publient la première étude en TEP sur l'activité de l'acétylcholinestérase chez 12 sujets MCI comparée à celle chez 13 déments de type Alzheimer et chez 12 cas témoins âgés et sains (96). La méthode employée est l'injection d'un bolus intraveineux d'un marqueur qui est le [¹¹C] MP4A (ou méthyl piperidyl 4 acétate). Il s'ensuit l'enregistrement au TEP pendant 60 minutes de l'activité du traceur dans 5 régions : l'hippocampe, le cortex frontal, le cortex temporal, le cortex pariétal et le thalamus. L'analyse des données obtenues ne retrouve pas de différence significative entre les trois groupes sauf dans l'hippocampe où l'activité de l'enzyme est diminuée de 27% dans le groupe dément et de 17% dans le groupe MCI. Pour ce dernier groupe il est intéressant de noter que les autres régions explorées ont des résultats statistiquement identiques au groupe témoin. Autrement dit l'hypothèse de la localisation à l'hippocampe des premiers symptômes cliniques est concordante. La diminution de l'activité enzymatique n'est pas proportionnelle à l'atrophie de l'hippocampe. D'autres études montrent une diminution plus intense et plus étendue de l'activité acétylcholinestérase mais le recrutement de patients avec un score moyen de MMSE à 14 explique certainement la différence car dans l'étude de Rinne et coll. le score moyen au MMSE est de 20. Ceci est en accord avec les résultats d'autopsie où pour les patients ayant un score CDR variant de 0 à 2, il n'y a pas de différence significative dans la mesure de l'activité cholinestérase. Ce qui n'est pas le cas pour les patients CDR 4 ou CDR5. De plus les neurones cholinergiques du noyau basilaire qui se projettent aux aires corticales

sont intacts. Cela indique que l'activité cholinergique du néocortex est préservée au stade de clinique de MCI. Selon Rinne et coll. l'enzyme acétylcholinestérase existe aussi bien dans les neurones cholinergiques et non cholinergiques au stade de maladie d'Alzheimer précoce. Ils préconisent d'axer les recherches sur un ligand qui soit le reflet de la synthèse de l'acétylcholine et non celui de l'activité de l'acétylcholine estérase (96).

II.5.2.2. La tomoscintigraphie par émission monophotonique ou TEMP

La TEMP (ou « SPECT » dans la littérature anglo-saxonne) est une technique d'imagerie de coût moins élevé que la TEP. Elle est donc plus utilisée en pratique médicale courante mais elle a une moins bonne résolution spatiale que la TEP. On obtient alors des informations moins précises du métabolisme (mesure indirecte) et de la perfusion cérébrale (données relatives). Il est possible d'étudier l'activité cholinergique mais il n'y pas encore eu d'étude démontrant un intérêt quelconque. La méthode qui s'avère prometteuse est l'analyse de la réponse perfusionnelle sanguine cérébrale à des épreuves d'activation cognitive (111). Par ailleurs l'acquisition de l'image (caméras à une ou trois têtes, consensus inexistant sur les techniques de mesures de petites zones comme l'hippocampe) et le traitement du signal (variabilité des logiciels) sont autant de facteurs importants qui retardent l'application de méthodes de références communes pour la TEMP aujourd'hui..

Les mesure en TEMP sont moins précises qu'en TEP mais elle retrouvent dans la maladie d'Alzheimer chez 60 à 90% des patients, une diminution de la perfusion sanguine temporo-pariétale postérieure bilatérale et plus ou moins asymétrique (111, 16). Les résultats de mesure du débit sanguin cérébral du cortex temporo-pariétal font apparaitre des différences entre les 3 classes de patients alors que d'autres études sont contradictoires notamment pour la distinction du groupe de patients normaux vis à vis des patients MCI (111). Certaines études post-mortem avec confirmation autopsique retrouvent une bonne corrélation avec les données mesurées par la TEMP (16).

Cependant il est possible de distinguer les sujets MCI par l'intermédiaire de l'analyse du débit sanguin cérébral du gyrus cingulaire postérieur, celle ci pourrait même différencier les MCI « progressive » au sein d'une population MCI. Ainsi Huang et coll. en 2002, réalisent une étude sur 45 patients MCI suivis pendant 29 mois en moyenne. Le groupe de patients MCI qui progresse vers une maladie d'Alzheimer a une diminution précoce et significative de la

perfusion sanguine du cortex cingulaire postérieur gauche et du lobe pariéto-temporal gauche
cf figure 22 :

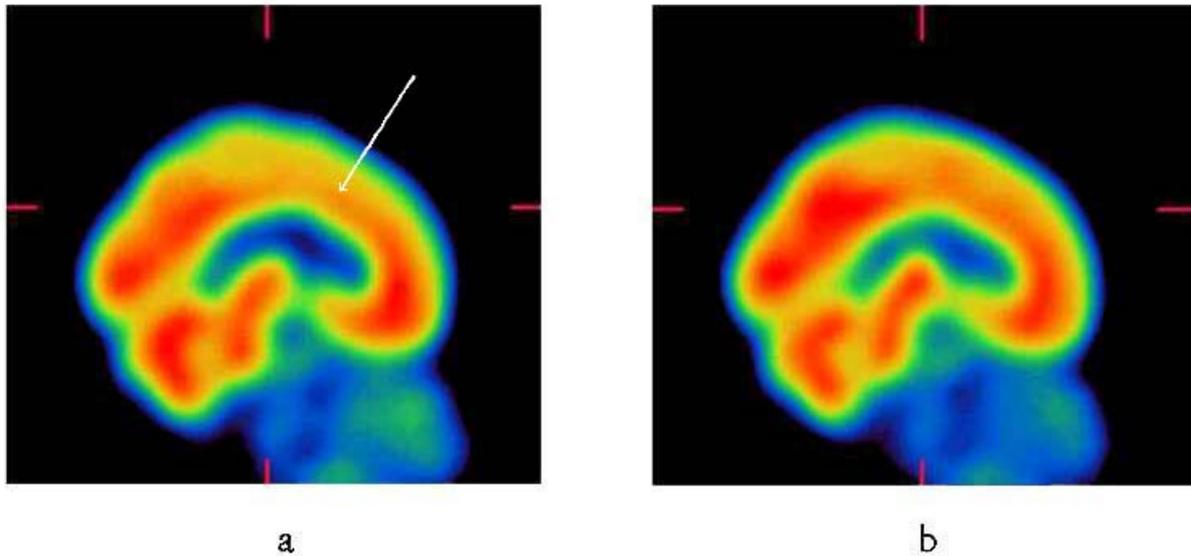


figure 22 : exemples de mesure en TEMP du débit sanguin cérébral. Images moyennées chez les MCI « décliner »(a) et chez les MCI stables (b). L'intensité de la perfusion sanguine qui est exprimée en couleur va du plus bas débit en bleu puis vert, jaune, orange et rouge qui marque le plus haut débit. La flèche blanche signale la zone atteinte d'une diminution de perfusion.

Le cortex cingulaire postérieur est impliqué dans les processus de mémorisation (mémoire de travail) et d'orientation spatiale car il est connecté aux structures du lobe médio-temporal qui sont liées au processus mnésique. Et de conclure pour les auteurs que la diminution de la perfusion du cortex cingulaire est un marqueur prometteur pour la maladie d'Alzheimer précoce (53). Pour Celsis et coll. (1997), les débits sanguins de perfusion ne permettent pas de prédire quel patient convertira en Alzheimer mais l'échantillon de cette étude est petit : 18 patients MCI suivis sur 2 ans. En outre ils retrouvent une diminution de la perfusion temporo-pariétale avec un degré d'asymétrie perfusionnelle gauche/droit qui est intermédiaire pour les sujets MCI par rapport au groupe témoin et au groupe de probable maladie d'Alzheimer (16). Si l'atrophie hippocampique est prédictive de conversion des MCI en Alzheimer, Johnson et coll. pensent qu'il en est de même en TEMP pour la réduction du débit de perfusion du système hippocampo-amygdalien, du cingulum et du thalamus antérieur (76).

Les personnes à risque génétique de maladie d'Alzheimer ont une atrophie du cortex cingulaire postérieur plusieurs années avant l'évolution en démence dégénérative. De plus après correction liée à l'atrophie, plusieurs études ont prouvé une diminution du métabolisme du cortex cingulaire postérieur à la phase pré clinique de la démence. Parallèlement, dans la maladie à corps de Lewy, il existe aussi une diminution du métabolisme du cortex cingulaire postérieur ce qui est la preuve qu'à ce niveau il existe un lien dans les processus physiopathologiques des maladies neurodégénératives (53).

En 2002 Okamura et coll. proposent un index diagnostique qui est la combinaison des données au TEMP avec un marqueur biologique de la maladie d'Alzheimer :

$$\text{Index} = \text{dosage protéine Tau du LCR} / \text{débit sanguin du cortex cingulaire postérieur}$$

Cet index a permis ainsi de distinguer les patients MCI stables des patients MCI qui se convertissent en démence de type Alzheimer avec une sensibilité de 88,5% et une spécificité de 90% (111). Il ne semble cependant pas réutilisé par d'autres auteurs.

II.5.2.3. La spectro-IRM

La spectrométrie-IRM ou spectro-IRM permet de quantifier des peptides cellulaires et de les comparer à la Créatine (Cr) qui est un peptide neutre. Le profil en spectro-IRM des patients ayant une maladie d'Alzheimer est une diminution du pic de NAA (N-Acétyl Aspartate) et une augmentation du pic de MI (Myo-Inositol).cf. *figure 23*.

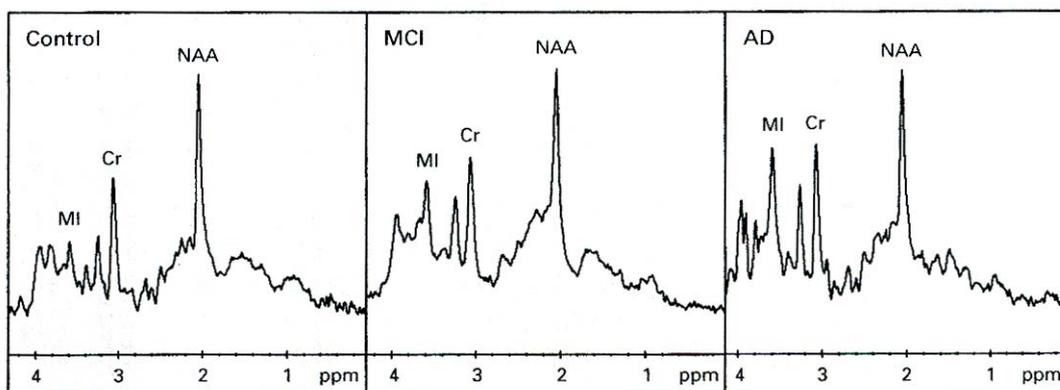


Figure 23 : Exemples de spectres du gyrus cingulaire postérieur chez une personne âgée normale, un patient MCI et un patient Alzheimer.

Les résultats concernant le pic de Choline (Cho) sont divergents. La chute du taux de NAA est attribuée au dysfonctionnement neuronal et le taux de NAA est considéré comme le

marqueur de l'intégrité neuronale. Quant à la choline on ne sait pas ce qu'elle représente dans la physiopathologie (111). Pour Kantarcy, l'élévation du MI serait un indicateur de prolifération gliale dans la maladie d'Alzheimer (62).

En 2000, Kantarcy et coll. ont réalisé une étude en spectro-IRM afin de différencier les trois classes de patients. Pour cela ils analysent différents taux de molécules en fonction d'un marqueur qui est la créatine (Cr), métabolite stable : NAA / Cr, MI /Cr, Cho /Cr. Différentes régions du cerveau sont étudiées avec comme suit dans l'ordre d'apparition progressive des lésions dans la maladie d'Alzheimer, le gyrus cingulaire postérieur, le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital médian (111) :

- NAA / CR est significativement plus bas chez les patients Alzheimer que les sujets MCI ou normaux dans les gyri cingulaires postérieurs et temporaux supérieurs. Il n'y a pas de différence au niveau du gyrus occipital médian car l'atteinte est tardive à ce niveau et l'étude porte sur le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.
- MI / Cr est significativement plus élevé chez les patients MCI et Alzheimer par rapport au groupe témoin normal dans le gyrus cingulaire postérieur.
- Cho / Cr est significativement plus bas chez les patients Alzheimer que les sujets MCI ou normaux

Ces données permettent d'établir un historique des marqueurs et de conclure qu'au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, il y d'abord une augmentation du taux MI / Cr puis une diminution du rapport NAA / Cr et une augmentation du taux Cho / Cr. Ceci est d'un grand intérêt pour le diagnostic de MCI mais ces conclusions sont peu exploitables prises individuellement. L'auteur propose de réaliser le même type d'étude au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe mais il existe des difficultés techniques et anatomiques pour obtenir des spectres de ces marqueurs dans ces régions (111).

Suite à plusieurs études longitudinales il est prouvé qu'il existe une corrélation positive entre le taux de NAA et le score au MMSE dans la maladie d'Alzheimer. Kantarcy et coll. ont utilisé l'échelle de démence de Mattis (Dementia Rating Scale total score = DRS ou DRSTOT) et la comparent aux taux de NAA et de MI chez les trois classes de patients (62). Leurs conclusions sont les mêmes que pour le MMSE : il existe une corrélation positive entre le score de démence et le taux de NAA (graphique a) mais il n'y a pas de corrélation avec le taux de MI (graphique b). *cf. figure 24* :

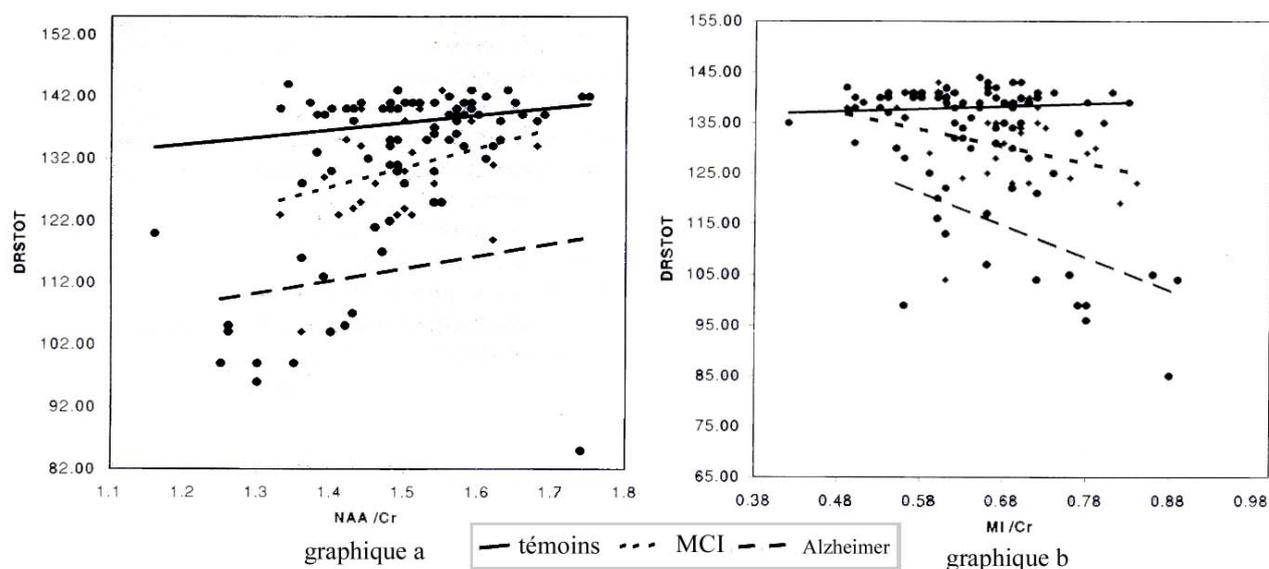


Figure 24: Variation des taux de NAA et de MI selon le score de démence DRSTOT (62)

Donc le taux de NAA qui est le marqueur de l'intégrité neuronale est aussi le marqueur des capacités cognitives chez le sujet âgé. D'autres études chez le sujet jeune aboutissent à la même conclusion. Cependant il n'y pas de corrélation positive entre le score au MMSE et le taux de MI.

Dans une deuxième étude en 2002, Kantarcy et coll. affinent les données sur les taux de NAA et de MI chez 67 sujets témoins, 18 sujets MCI et 33 patients Alzheimer en spectro-IRM dans la région du gyrus cingulaire postérieur qui est la région du système limbique évoluant précocement dans la maladie d'Alzheimer avec notamment la dégénérescence neurofibrillaire (62). Cette région est intéressante et aisée à analyser en spectro-IRM car il n'y a pas d'interface air / os. Leurs résultats à la fin de l'étude sont les suivants :

- Le taux de NAA / Cr serait corrélé selon l'âge aux fonctions cognitives chez les personnes âgées saines.
- Le taux de NAA / Cr serait un marqueur non spécifique des fonctions neuropsychologiques chez les sujets MCI ou les patients atteints de maladie d'Alzheimer.
- Le taux de MI / Cr serait un marqueur des fonctions cognitives uniquement chez les sujets MCI ou les patients atteints de maladie d'Alzheimer.
- Le taux de MI / Cr serait un marqueur non spécifique des maladies neurodégénératives.
- Le rapport NAA / MI maximise l'importance de la spectro-IRM dans l'appréciation des fonctions cognitives comme l'illustre la *figure 25* ci dessous ; et

les auteurs proposent d'utiliser ce marqueur au niveau du cortex cingulaire postérieur pour vérifier les effets lors d'essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer dans l'avenir.

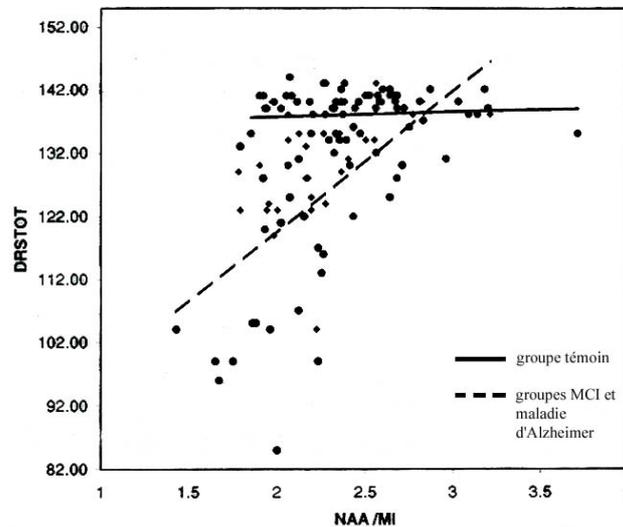


Figure 25 : Rapport NAA / MI selon le score de démence DRSTOT (62)

Pour conclure, le taux MI / Cr a une sensibilité supérieure pour discriminer les sujets MCI vis à vis des patients normaux. Le taux NAA / Cr a une sensibilité supérieure pour discriminer les sujets MCI vis à vis des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Le rapport NAA / MI du gyrus cingulaire postérieur a une sensibilité supérieure pour discriminer les sujets Alzheimer vis à vis des sujets dits normaux. La progression pathologique de la maladie d'Alzheimer se traduit par une augmentation du taux MI / Cr puis à terme par une chute du taux NAA / Cr. Et si comme on le suppose le MI est le marqueur de l'activation des cellules gliales et du processus inflammatoire de la maladie d'Alzheimer, alors l'activation des cellules gliales précède donc la perte ou le dysfonctionnement neuronal (61).

II.5.2.4. L'IRM fonctionnelle.

L'IRM fonctionnelle ou IRM-f sera sans doute l'outil privilégié d'étude des MCI de par sa facilité d'accès (il y a plus de machines d'IRM que de PET-scan) et de par son grand potentiel (les changements fonctionnels précèdent toujours les changements structuraux dans les maladies neurodégénératives). Elle permet une analyse des conséquences des tâches d'activation cognitive : l'enregistrement des variations de la circulation. Mais l'IRM

fonctionnelle avec paradigme d'activation de la mémoire est plus compliquée en pratique médicale de routine. Il existe à ce jour une importante littérature sur des expérimentations réalisées chez le sujet sain concernant la mémoire, le langage, le calcul, les fonctions visuospatiales et le raisonnement. Mais quelques auteurs ont déjà commencé des études sur les effets du vieillissement sur le profil d'activation cérébrale lié à une tâche cognitive 56. L'absence de consensus médical aujourd'hui sur les méthodes d'analyse des données en IRM-f est par contre un handicap (72).

Ainsi Grady et coll. retrouvent une diminution de l'intensité de l'activation de l'hippocampe droit et du cortex préfrontal gauche lors d'une tâche de mémoire chez le sujet âgé comparé au sujet jeune. On peut traduire cette information comme l'existence de phénomènes de compensation chez le sujet âgé. C'est ce que confirmeront plus tard en 2001 Cabeza et coll. car ils montreront qu'une personne âgée normale tend à activer un réseau neuronal plus étendu et moins latéralisé que le sujet jeune lors d'une tâche mnésique. Small et coll. en 1999 ont réussi à séparer deux populations de personnes âgées (normaux et déments de type Alzheimer) lors de l'analyse de l'activation en IRM fonctionnelle d'une tâche de mémoire au niveau du cortex entorhinal, du subiculum et de l'hippocampe (111). Pour Nestor et coll. le cortex rétrospinal (aires 29 et 30 de Brodmann), nous l'avons expliqué plus haut, joue un rôle essentiel dans le processus mnésique et l'IRM-f vient corroborer leur hypothèse déjà éclairée par la TEP. Lors d'une épreuve de rappel autobiographique indicée par un nom, la seule zone cérébrale activée de manière constante est le cortex rétrospinal. Lors d'une tâche non spécifique d'activation de la mémoire épisodique, c'est le gyrus cingulaire postérieur qui est la région activée et décelée en IRM-f (83).

Machulda et coll. ont réalisé une étude chez 11 sujets âgés normaux, 9 MCI et 9 Alzheimer en IRM-f: enregistrement de la réponse du cerveau lors de présentation de paradigmes visuels (encodage) ou lors d'un test de mémoire. L'activation du lobe médio-temporal par paradigme visuel est plus grande chez le groupe témoin que les deux autres groupes et elle n'est pas significative pour pouvoir différencier les sujets MCI des patients Alzheimer. De plus ils constatent l'augmentation d'une activité compensatoire chez l'Alzheimer dans les régions médio-temporal, cingulaire postérieure et frontale supérieure lors de tests d'encodage. Alors que pendant un test de mémoire chez un dément de type Alzheimer, il y a diminution de l'activation cérébrale au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Et dans les deux groupes avec déficit cognitif, l'activation du lobe médio-temporal est diminuée par rapport au groupe témoin. La réalisation d'une tâche sensorielle ne permet

pas de distinguer les trois groupes de patients car le profil d'activation est identique. Le profil d'activité du lobe médio-temporal traduit le dysfonctionnement du système limbique lors du processus dégénératif de la maladie d'Alzheimer. Contrairement aux attentes des auteurs l'IRM-f n'a pu distinguer les MCI et les patients Alzheimer mais cette technique est suffisamment sensible pour détecter les changements lors de la phase de prodrome de la maladie d'Alzheimer que pourrait être le MCI (72).

II.5.2.5. Le transfert de magnétisation et la diffusion de l'eau en IRM.

L'étude IRM du transfert de magnétisation et diffusion de l'eau sont des techniques en cours de validation qui seront peut être utiles au diagnostic de MCI dans l'avenir. En effet l'étude du transfert de magnétisation permet d'analyser par une méthode indirecte, les protéines de la matrice ou des membranes cellulaires par l'intermédiaire des modifications du ratio de transfert de magnétisation (MTR). Ce ratio correspond à la mesure des taux de transfert de magnétisation entre les protons des macromolécules et l'eau. Cette technique d'IRM quantitative permet de visualiser les modifications cellulaires qui surviennent avant les modifications volumétriques des structures anatomiques (111, 58).

En 2002, Kabani et coll. comparent les volumes et les ratios MTR de quatre lobes de chaque hémisphère cérébral parmi 15 sujets normaux, 11 déments Alzheimer et 12 sujets MCI. La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une diminution du volume et du ratio MTR dans le lobe temporal alors que chez le sujet MCI seul le ratio MTR est diminué. C'est donc bien la preuve que les modifications du transfert de magnétisation précèdent les modifications volumétriques (111). Van der Flier et coll. confirment ces résultats (115). Ces derniers ont réalisé une étude sur 63 patients (22 Alzheimer, 13 MCI et 28 sujets âgés normaux) afin de chercher la relation qu'il pourrait exister entre les lésions du cerveau mesurées par le ratio MTR et la mesure quantitative du déclin cognitif. Ils ne retrouvent pas de différence au volume intracrânien pour les trois groupes mais l'analyse des structures (lobe temporal...) montre une diminution du transfert de magnétisation chez les groupes MCI et Alzheimer. D'où leur conclusion : ces deux groupes ont plus de dommages cellulaires que le groupe témoin. En outre ils constatent que les mesures du ratio MTR du cerveau global ou des lésions locales du lobe temporal ou frontal et leur diffusion à l'ensemble du cerveau sont associées au déclin cognitif global et au déficit cognitif d'un domaine particulier (langage, praxies...) mais

il n'y a pas de corrélation significative spécifique pour un déficit cognitif lors des tests neuropsychologiques et une région endommagée du cerveau (115).

Dans l'étude de Kabani et coll. citée plus haut on obtient d'autres informations intéressantes (58). Il n'y a pas de différence significative entre le volume de matière grise et celui de substance blanche lorsque l'on compare le groupe témoin au groupe MCI ; par contre ce n'est pas le cas entre le groupe dément et le groupe témoin. Chez les sujets MCI seul le ratio MTR de la substance grise est inférieur aux sujets normaux alors que pour le groupe Alzheimer les ratios de la matière grise et de la substance blanche sont diminués par rapport au groupe témoin. Il existe une corrélation positive entre le score au MMSE et le taux MTR de la substance grise. La maladie d'Alzheimer est une maladie de la substance grise or le ratio MTR de cette zone est inférieur pour les deux groupes avec déficit cognitif. Bien que les sujets MCI aient des changements histologiques similaires aux patients Alzheimer, tous ne convertiront pas. Les auteurs n'ont pu conclure que les patients MCI ayant un ratio MTR diminué auront des modifications volumétriques et se transformeront en maladie d'Alzheimer.

Quant à Kantarci et coll. (2001), ils retrouvent une augmentation du coefficient apparent de diffusion de l'eau dans l'hippocampe chez les sujets MCI et les déments Alzheimer par rapport au groupe témoin normal. Selon eux, l'augmentation du coefficient au niveau de l'hippocampe serait le reflet des modifications ultra structurales précoces liées à la maladie d'Alzheimer : l'expansion de l'espace extracellulaire liée à la perte neuronale et non pas un artefact (111, 61). Mais le pouvoir discriminant pour le coefficient de diffusion de l'eau est inférieur aux mesures volumétriques de l'hippocampe pour séparer les trois classes de patients (61).

II.6. La neuropathologie.

La neuropathologie est l'étude post mortem du cerveau. Cette discipline donne lieu pour les MCI à de rares publications avec de petits échantillons car la mortalité est faible dans cette population et peu d'études longitudinales incluent la confirmation par autopsie(93, 89), alors que pour la maladie d'Alzheimer les données d'autopsies sont nombreuses. C'est grâce à l'étude anatomo-pathologique et histologique du système nerveux central que le concept de MCI tient des arguments forts qui font de ce concept pour certains auteurs, une probable maladie d'Alzheimer au stade pré déméntiel si non une population à risque élevé de démence

dégénérative. On estime que la démence apparaît quand plus de 70% du capital neuronal est détruit (52).

II.6.1. Dans la maladie d'Alzheimer.

On retrouve quatre lésions histopathologiques spécifiques dans la maladie d'Alzheimer qui permettent de faire un diagnostic rétrospectif de certitude en l'absence de marqueurs périphériques fiables à ce jour (77) :

- la dégénérescence neurofibrillaire (DNF)
- les plaques séniles (PS)
- l'angiopathie amyloïde cérébrale
- les filaments du neuropile (le neuropile est une zone de substance grise riche en synapses localisée entre les corps cellulaires et les capillaires sanguins)

La DNF et les filaments du neuropile sont constitués par un arrangement de paires de filaments hélicoïdaux de protéines tau anormalement hyperphosphorylées. La DNF est une lésion intra neuronale puisque la protéine tau est une protéine du cytosquelette. C'est la phosphorylation de la protéine tau qui est responsable de la désorganisation du cytosquelette et de son arrangement hélicoïdal car la protéine tau est devenue trop lourde (48). Les PS sont une agrégation extracellulaire de protéines β amyloïde entourée plus ou moins de prolongements dendritiques ou astrocytaires anormaux (77, 48). Nous avons vu que le précurseur (protéine APP) de cette protéine de 42 acides aminés est codé par le chromosome 21 (repérage facilité par les rares formes familiales de maladie d'Alzheimer et par l'étude des porteurs âgés d'une trisomie 21). La topographie des lésions pour la DNF se situe principalement dans l'hippocampe, les amygdales, le cortex entorhinal et para hippocampique, le cortex cingulaire, le néocortex (aires associatives pariéto-temporales, occipitales et préfrontales) et dans les noyaux sous corticaux (noyaux cholinergiques de Meynert, le thalamus et l'hypothalamus) alors que pour les PS la topographie est le cortex cérébral (77, 38, 48). L'angiopathie amyloïde est constituée par l'accumulation dans la paroi des vaisseaux cérébraux corticaux de dépôts de protéines β amyloïdes. Ces lésions se retrouvent également en quantité moindre dans ce que les auteurs qualifient de vieillissement normal (24).

D'autre part il a été prouvé un lien entre la densité des plaques séniles et l'intensité du déficit cognitif (24). De plus on peut expliquer la clinique de la maladie d'Alzheimer par la progression de la DNF qui est initialement confinée à l'hippocampe puis s'étend vers le

cortex temporal et enfin les aires associatives pariéto-temporales et préfrontales. A noter que les aires motrices, sensorielles et somesthésiques ne sont que très tardivement touchées.

II.6.2. Dans le MCI.

Les autopsies réalisées chez les sujets MCI décédés retrouvent au niveau des structures temporales internes les mêmes processus dégénératifs que dans la maladie d'Alzheimer débutante. Ainsi dans une étude sur le suivi de patients MCI, 27 sont décédés suite à d'autres causes. Une autopsie comparative à 33 cerveaux de sujets déments est réalisée. Les 27 patients avaient tous des lésions élémentaires de la maladie d'Alzheimer. Chez les sujets MCI les lésions étaient limitées aux structures temporales internes alors que pour les 33 déments de type Alzheimer les lésions étaient diffuses (65). D'autres auteurs chiffrent à 40 % le nombre de sujets MCI qui ont ces critères histopathologiques de la maladie d'Alzheimer (10). Ce sont donc la répartition et le nombre de lésions histologiques qui diffèrent entre les sujets MCI et les patients Alzheimer (116). Dans une autre étude de 16 patients MCI avec un score CDR de 0,5 la DNF est présente dans 100% des cas dans l'hippocampe et le cortex entorhinal. De plus 7 patients ont des PS dans le néocortex (89). Une troisième étude comprenant 39 cas témoins normaux, 15 patients avec CDR=0,5 et 8 déments de type Alzheimer. Tous les patients CDR=0,5 ont des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs les PS néocorticales et la DNF au niveau du cortex entorhinal sont décrites chez des personnes non démentes et non MCI avec un score CDR=0. Ceci est la preuve que ces lésions apparaissent très tôt avant de devenir pathogènes (89).

Le taux de protéine β amyloïde et de DNF sont intermédiaires pour les MCI par rapport aux sujets normaux et aux sujets Alzheimer (10). On peut aussi quantifier la perte neuronale qui est significativement comparable à celle d'une démence modérée dans le cortex entorhinal et hippocampe pour les MCI (10, 100). Ainsi chez les patients avec un CDR=0,5 on retrouve une perte de 60% des neurones du cortex entorhinal dans la couche II et de 40% dans la couche IV comparé au sujet normal (53, 56).

Par ailleurs dans une étude de Morris et coll. sur le suivi de 277 sujets MCI avec un score de CDR=0,5 ; 100% des patients sont déments au bout de 9,5 ans et 84 % d'entre eux ont des lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer. Ainsi Morris et coll. affirment que le concept de MCI est une maladie d'Alzheimer au stade pré dementiel (76). Dans une autre plus petite étude de 10 autopsies de patients étiquetés « questionable dementia », Morris et coll. retrouvent dans le néocortex les lésions de DNF et de PS qui sont les marqueurs

histologiques de la maladie d'Alzheimer. Les 4 cas témoins de 76 à 89 ans n'avaient pas assez de lésions pour porter ce diagnostic de démence (56).

En 2002, Mitchell et coll. publient une petite étude (n= 31) clinico-pathologique prospective longitudinale au sein d'une communauté religieuse avec réalisation d'une autopsie systématique. On sait qu'il existe une relation significative entre le déficit cognitif et les trois items qui sont l'atrophie cérébrale, la pathologie amyloïde et la DNF. Le but de cette étude était de prouver un lien entre la DNF et la perte de mémoire. La densité de lésions de DNF chez le sujet normal est inférieure aux sujets MCI et pour les MCI elle est inférieure aux patients Alzheimer. Mais l'analyse statistique ne retrouve de différence significative seulement entre le groupe témoin et le groupe de déments de type Alzheimer. La densité de DNF est corrélée aux performances de la mémoire épisodique, ce qui n'est pas le cas pour les autres fonctions cognitives. De plus le niveau du score CDR est corrélé à la topographie des zones lésées par la DNF. L'hyper phosphorylation de la protéine tau dans le lobe antéro-médial temporal serait une des premières causes des troubles de mémoire (77).

Price et coll. publient en 2001 une étude par autopsie chez 13 personnes âgées non démentes dont 4 avec CDR=0 et 8 avec CDR=0,5. Ils retrouvent déjà les lésions de la maladie d'Alzheimer à une phase bien antérieure à l'apparition de la démence clinique. Ils proposent cette période dans l'histoire de la maladie pour envisager une intervention thérapeutique car c'est à ce moment où on ne peut encore faire le diagnostic de maladie d'Alzheimer que les lésions histopathologiques sont déjà présentes.

II.7. Les perspectives thérapeutiques.

II.7.1. Généralités.

Si pour certains auteurs c'est une question d'éthique que de diagnostiquer une maladie dégénérative cérébrale de pronostic sévère à un stade où le diagnostic est incertain et où le patient a peu de gêne dans son autonomie (37), pour d'autres auteurs l'identification des patients MCI, dont le taux de conversion en maladie d'Alzheimer est de 12 % par an, a pour intérêt de pouvoir proposer un jour une éventuelle prise en charge thérapeutique médicamenteuse et/ou non médicamenteuse. Ce sont donc des enjeux éthiques, économiques et de santé publique qui sont mis au jour. Aujourd'hui aucun traitement pour les MCI n'est disponible sur le marché pharmaceutique (89).

Il existe plusieurs critères qui permettent de retenir une molécule dans l'arsenal thérapeutique potentiel :

- Avoir les preuves d'une action sur les modèles animaux
- Avoir des effets positifs en allant jusqu'à la dose maximale tolérée (« bridging studies »)
- Avoir une sécurité d'emploi dès la phase II de l'étude
- Avoir un impact pharmacologique majeur sur les bases biologiques de la mémoire ou de ses troubles

Nous en sommes au stade spéculatif de la recherche fondamentale et de la recherche clinique avec néanmoins quelques essais réalisés ou en cours de réalisation chez les sujets MCI.

En outre le rapport bénéfice/risque doit toujours être pris en compte en raison de potentiels effets secondaires. En effet la sécurité et la tolérance des futurs traitements pour plusieurs millions d'individus ayant un déficit cognitif léger ne sont pas les mêmes que pour une pathologie ayant une prévalence et une incidence faibles en comparaison. L'objectif d'une telle thérapeutique serait double :

- Stopper la conversion en maladie d'Alzheimer des sujets MCI (à visée préventive)
- Corriger le déficit cognitif en mémoire et/ou en attention (à visée symptomatique)

Dans l'idéal la phase III de l'étude comprendrait alors un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé, sur grand échantillon, avec placebo pendant plus d'un an. Les effets de l'arrêt de conversion pourraient être objectivés par l'IRM et la correction des déficits cognitifs serait objectivée par l'échelle ADAS cog. La période finale de l'essai comporterait un traitement par placebo en aveugle afin de renforcer l'hypothèse du rôle préventif du traitement. Mais cette dernière phase est difficilement réalisable pour des raisons éthiques évidentes (2).

Il est difficile de réaliser des études à long terme sur ce type de population. Ainsi pour les sujets MCI les études varient de 12 à 36 mois et pour la maladie d'Alzheimer de 6 à 12 mois. Mais si aujourd'hui pour certains auteurs se justifie le lien clinique entre le MCI et la maladie d'Alzheimer, pour d'autres une telle association entre ces deux entités ne l'est pas au niveau de la recherche thérapeutique car tous les sujets MCI n'évolueront pas vers une démence de type Alzheimer (105). En mars 2001, la FDA (Food and Drug Administration) qui

a pour équivalent français l'Agence de sécurité sanitaire (ou AFSSAPS) autorisa le test de médicaments de la maladie d'Alzheimer sur les patients MCI. Cette démarche est d'autant plus facilitée que la réflexion pharmacologique sur la maladie d'Alzheimer semble privilégier de plus en plus une intervention précoce (2). C'est pourquoi nous évoquons plus loin les médicaments potentiels envisagés dans la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer et pour certains, dans le MCI ou sur les phénomènes mnésiques *cf. tableau 13*

1 ^{ère} génération	-médicaments à visée cérébrovasculaire -psychostimulants -composés métaboliques
2 ^{ème} génération	-cholinergiques -autres systèmes de neurotransmission -neuropeptides -associations thérapeutiques
3 ^{ème} génération	-facteurs neurotrophiques -antagonistes calciques -protéines anormales
4 ^{ème} génération	-thérapie génique -greffe de cellules neuronales

Tableau 13 : d'après la classification de Kluger et Ferris (1995) sur les médicaments améliorant la performance mnésique (1).

II.7.2. Les médicaments potentiels d'après la classification de Kruger.

II.7.2.1. La thérapeutique de première génération.

II.7.2.1.1. Les molécules à visée cérébrovasculaire.

Ces molécules ont pour but d'augmenter le débit sanguin cérébral et donc d'augmenter la bio disponibilité en oxygène aux cellules du système nerveux central chez les sujets déments (1). Parmi ces composés on retrouve le Sermion®, le Torental®, l'Iskédyl® ou le Duxil®. Cependant on ne peut considérer un médicament actif sur la seule base d'un

mécanisme d'action si séduisant soit-il. En effet le rôle de la micro circulation sanguine dans la maladie d'Alzheimer n'est pas élucidé. Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.1.2. Les psychostimulants.

Cette catégorie n'inclue pas les substances psychostimulantes amnésiantes que sont les drogues (cocaïne...). Les psychostimulants sont des activateurs de l'attention. Deux molécules (méthylphénydate et pentylène-tétrazol) ont un léger effet bénéfique sur la fatigue et le déficit psychomoteur du dément. Mais il n'y a aucun argument pour un effet positif sur la mémoire. Il en est de même pour l'Olmifon® qui est un alpha-adrénergique central. La caféine aurait par contre un effet positif sur certaines tâches de mémoire (1). Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.1.3. Les composés métaboliques.

On appelle ces composés des nootropes. Ce néologisme a été proposé par Giurgea en 1973 pour classer les molécules qui améliorent la mémoire et l'apprentissage et qui ne sont ni sédatives ni stimulantes (103). Le piracétam ou Nootropyl® qui est un dérivé du GABA est un activateur du métabolisme cérébral. Des chercheurs ont testé le piracétam chez l'animal et on trouvé une amélioration de l'apprentissage et une diminution de l'amnésie induite par l'hypoxie. Chez le sujet sain jeune, le piracétam augmente modérément les performances mnésiques. Chez les personnes âgées déficitaires telles les déments de type Alzheimer et les sujets MCI, il n'y a pas de résultats probants (1).

II.7.2.2. La thérapeutique de deuxième génération.

II.7.2.2.1. Les substances cholinergiques.

Les substances cholinergiques favorisent la transmission cholinergique centrale et leur utilisation soutient l'hypothèse du déficit cholinergique dans les troubles mnésiques. En effet nous savons que c'est au niveau du lobe temporal que se situent l'hippocampe (rôle d'apprentissage et mémorisation) et le noyau basilaire de Meynert qui sont les noyaux cellulaires de production d'ACh (105). Et ces zones sont particulièrement touchées lors du MCI ou de la maladie d'Alzheimer. Trois cholinomimétiques ont été étudiés : les précurseurs de l'acétylcholine (ACh), les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) et les agonistes des récepteurs cholinergiques. Des essais sont en cours.

II.7.2.2.1.1. Les précurseurs d'ACh.

Les précurseurs d'ACh sont la choline et la lécithine qui est le précurseur alimentaire de la choline. Lors de la vie l'activité moyenne de la choline acétyl transférase (enzyme de la synthèse d'ACh) diminue de 65% dans le noyau basilaire de Meynert. Cette régression est corrélée au déficit cognitif dans la maladie d'Alzheimer (103). Mais toutes les études ayant eu pour but de prouver que l'augmentation de la bio disponibilité de choline au niveau pré synaptique serait bénéfique se sont avérées non concluantes (1).

II.7.2.2.1.2. Les inhibiteurs de AChE.

II.7.2.2.1.2.1. Généralités.

L'AChE est une enzyme qui dégrade l'ACh dans l'espace synaptique. L'inhibition de la dégradation par un inhibiteur de l'AChE entraîne une stimulation plus importante des récepteurs cholinergiques post synaptiques. Cette stratégie thérapeutique est basée sur le fait que la diminution de production d'ACh en vieillissant est associée à une diminution des performances intellectuelles. Ainsi l'administration d'un inhibiteur de l'AChE maintiendrait un taux élevé d'ACh et donc améliorerait les performances mnésiques du sujet MCI. Il existe plusieurs inhibiteurs de cette enzyme qui diffèrent par leur sélectivité et leur pharmacocinétique : la tacrine, le donépezil, la rivastigmine et la galantamine ou le réminyl. Ces molécules ne peuvent empêcher l'évolution vers la maladie d'Alzheimer mais elles ont un même effet positif à court terme sur les symptômes chez environ 15% des déments de type Alzheimer (105, 56). Ces molécules constituent ainsi le traitement de première intention de la maladie d'Alzheimer.

L'intérêt d'une telle thérapeutique inhibitrice pour les sujets MCI est mis en cause en 1999 par David et coll. pour qui le déficit cholinergique apparaît tardivement dans la maladie d'Alzheimer (56). De plus De Kosky et coll. ont prouvé récemment qu'il existe un mécanisme positif dit de « up regulation » de la choline acétyl transférase chez les sujets MCI dans certaines zones cérébrales (35). Ceci suggère qu'il existe un mécanisme compensatoire à la phase pré clinique de la démence d'où un apport assez limité de l'emploi des inhibiteurs de l'AChE puisque la « up regulation » augmente la production d'ACh centrale (56).

II.7.2.2.1.2.2. La tacrine.

C'est un inhibiteur réversible de l'AChE (105). Il améliore les scores d'échelle d'évaluation cognitive mais il n'a pas été démontré que cela se traduisait par une amélioration des activités de la vie quotidienne (63). La tacrine ou Cognex® (autorisation de mise sur le marché ou AMM en 1994) n'est plus utilisée aujourd'hui en raison de son profil d'effets

indésirables, principalement des troubles hépatiques et des symptômes digestifs à type de nausées et vomissements (1, 56). De plus sa prise 4 fois par jour et la surveillance biologique étaient contraignantes (dosage d'alanine aminotransférase tous les 15 jours pendant 3 mois, puis mensuel pendant 3 mois, puis trimestriel) (9).

II.7.2.2.1.2.3. Le donépézil.

Contrairement à la tacrine cet inhibiteur de l'ACHé a une durée d'action plus longue et est plus sélectif donc il a moins d'effets indésirables. Chez les animaux âgés ou chez le modèle animal avec déficience cholinergique, le donépézil améliore les performances cognitives par rapport au placebo. Au dosage de 5 mg, le donépézil a un taux d'inhibition de l'ACHé de 63,9% +/- 0,9 et à 10 mg de 74,7% +/- 1,2. Le donépézil ou Aricept® a eu son AMM en France en 1997, il se prend une fois par jour. C'est le traitement symptomatique de première intention le plus prescrit pour la maladie d'Alzheimer dans sa forme légère ou modérée. Les patients répondeurs améliorent d'au moins 4 points leur score à l'ADAS cog (échelle cognitive ou « Alzheimer Disease Assesment Scale cognitive ») et l'échelle de cotation des activités de la vie quotidienne n'est pas altérée. Il a peu d'effets indésirables. Il améliorerait ou stabiliserait 80% des patients sur 6 mois de traitement et l'effet thérapeutique serait maintenu 2 ans selon certains auteurs (105,56, 9).

Mais d'après la revue Prescrire, trois essais comparatifs en double aveugle versus placebo ont des résultats concordants avec une amélioration de 3 points au maximum de l'ADAS cog. La FDA considère qu'une diminution de 4 points à l'ADAS cog est nécessaire pour dire qu'un traitement est efficace contre la démence. Dans une étude de 365 patients traités pendant 6 mois avec 5 ou 10 mg de donépézil ou un placebo les résultats sont mitigés. La réponse thérapeutique sous placebo était de 10% et de 21% sous 10 mg de donépézil. Donc le bénéfice clinique est de 11% seulement dans le sens d'un retard à l'apparition d'une dégradation (63). De plus il aurait une efficacité sur les symptômes psycho-comportementaux souvent rapportée par la famille. Finalement la durée du bénéfice d'un inhibiteur de l'ACHé est inconnue et on ne sait pas quand clairement arrêter le traitement (107). Un essai thérapeutique est en cours chez les sujets MCI pour étudier l'impact sur le taux de conversion notamment.

Les résultats préliminaires publiés en avril 2003 sont encourageants d'après Salloway et coll.(99) qui réalisent la première étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo du donépézil 10mg dans le MCI (137 sujets sous placebo versus 132 MCI amnésique – critères de Petersen – à 5 mg de donépézil pendant 6 semaines puis à 10 mg pendant 18 semaines). Ils retrouvent une différence significative au score de l'ADAS cog qui

était augmenté de deux points en moyenne pour les MCI (en rappel de mots ainsi qu'au rappel différé). Par contre il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'échelle CGIC (« Clinical Global Impression of Change ») qui est une échelle de mesure subjective d'évaluation clinique. L'absence de déclin cognitif dans le groupe placebo nécessite la poursuite plus longue de ce type d'étude .

II.7.2.2.1.2.4. La rivastigmine.

La rivastigmine ou Exelon® (AMM en 1998) est un inhibiteur central pseudo irréversible de type carbamate. Son mode d'action est plus sélectif car il agit au niveau de l'hippocampe et du cortex. Lorsqu'on l'utilise chez le rat, il améliore le déficit cholinergique ainsi que l'apprentissage spatial. Chez le dément, il améliore les scores au MMSE et à l'ADAS cog cependant il est aussi efficace que le donépezil ou la tacrine. Mais il n'y a pas à ce jour d'étude comparative directe avec les patients MCI pour pouvoir affirmer l'utilité de cette molécule (105, 9, 54). Un essai thérapeutique est également en cours chez les sujets MCI pour étudier l'impact sur le taux de conversion.

II.7.2.2.1.2.5. La galantamine ou le réminyl.

La galantamine a été découverte accidentellement en 1950 par un pharmacologue bulgare à partir d'un extrait de bulbe de perce neige caucasienne sauvage. Son utilisation principale fut dans le domaine de l'anesthésiologie pendant plus de 40 ans en Europe de l'est et très récemment elle est arrivée en Europe de l'ouest sous la forme d'un sel. Ainsi aujourd'hui, c'est le sel d'hydrobromide de réminyl qui est utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée car il apporte un bénéfice cognitif léger et a peu d'effets secondaires (105). Cette molécule passe la barrière hémato-méningée et renforce la transmission cholinergique d'où l'intérêt dans la démence. Il y a une étude en cours chez les MCI pour cette molécule.

II.7.2.2.1.3. Les agonistes des récepteurs cholinergiques.

L'administration aiguë d'arécoline améliore la mémoire mais sa pharmacocinétique est brève et ses effets secondaires sont toxiques. L'injection intra ventriculaire d'un agoniste muscarinique, le chlorure de béthanécol, s'est avérée être un échec. La stimulation des récepteurs nicotiniques qui sont des récepteurs cholinergiques entraîne des effets favorables sur l'humeur, la vigilance et la mémoire chez le dément (1). Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.2.2. Les autres systèmes de neurotransmission.

La noradrénaline, la dopamine et la sérotonine sont également impliquées dans une moindre mesure dans le processus de mémorisation ; leur utilisation par l'organisme est également perturbée dans la maladie d'Alzheimer. La correction du déficit mnésique par l'administration de levodopa (précurseur de la dopamine), d'apomorphine (agoniste dopaminergique), de clonidine (agoniste α adrénergique) s'est révélée décevante ou seulement active chez le volontaire sain jeune conséquence d'une amélioration de la vigilance et de l'attention. Une exception, le pirébidil qui est un agoniste dopaminergique s'est montré actif chez le sujet âgé non dément (1).

Dans la maladie d'Alzheimer il existe un excès d'activité excitatrice du glutamate qui est neurotoxique. Le blocage de la liaison du glutamate à son récepteur NMDA (N méthyl D aspartate) pourrait s'accompagner d'un effet neuroprotecteur. On sait que la stimulation des récepteurs NMDA favorise la phosphorylation de la protéine tau et donc favorise la DNF. La mémantine qui bloque cette liaison fut une des premières molécules indiquées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer avec des résultats encourageants (médicament surtout utilisé en Allemagne) (56). Il n'y a pas d'étude de cette molécule chez le sujet MCI.

Pour Nagaraja et coll. il y a une association significative entre le vieillissement et la diminution de densité des récepteurs dopaminergiques D2 et entre cette dernière et la diminution des performances lors d'une tâche neurocognitive faisant intervenir le lobe frontal chez le sujet âgé normal. Ainsi la diminution de l'activité dopaminergique contribuerait aux symptômes du MCI. Les auteurs ont réalisé une petite étude pour voir si un agoniste dopaminergique, le pirébidil, versus placebo améliorerait à court terme les fonctions cognitives des sujets MCI. L'inconvénient classique d'une étude de ce type est qu'il y a un défaut de sélection des patients MCI car aucun test psychométrique n'est utilisé afin d'écartier les patients Alzheimer très légers. Cependant les résultats sont encourageants car l'augmentation moyenne du score au MMSE est de 1,23 sur 90 jours par rapport au placebo ; l'hypothèse de déficit dopaminergique semblerait confirmée mais d'autres études sont nécessaires (80).

II.7.2.2.3. Les neuropeptides.

Les neuropeptides agissent comme des neurotransmetteurs ou des modulateurs de neurotransmetteurs. Les analogues de l'hormone ACTH et de la vasopressine ont un effet bénéfique sur la mémorisation et l'apprentissage chez l'animal. Les analogues de l'ACTH (ACTH 4-10 et 4-9) stimulent l'éveil, l'attention et la motivation chez le sujet jeune sain. Il

n'y a pas de bénéfice pour le sujet âgé normal ou le patient Alzheimer (1). Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.3. La thérapeutique de troisième génération.

II.7.2.3.1. Les facteurs neurobiochimiques.

Le NGF (Nerve Growth Factor ou facteur de croissance des neurones) est un facteur de croissance qui améliore la viabilité et la survie des noyaux cholinergiques de la base du cerveau sur les modèles animaux ayant une lésion focale à ce niveau. De plus il permet au rat d'avoir une meilleure capacité d'apprentissage et de mémorisation. Des résultats positifs de même ordre existent chez l'animal ayant une lésion cérébrale expérimentale au niveau de la base du cerveau (1, 56). Le NGF traverse difficilement la barrière hémato-méningée. Lors d'études, il est injecté directement en intra ventriculaire ou lié à une molécule porteuse. Un essai suédois d'injection intra ventriculaire de NGF chez des déments de type Alzheimer est rapporté. Seul un patient a présenté une nette amélioration clinique ainsi que lors d'un test de neuro-imagerie fonctionnelle (1). Une nouvelle stratégie a été trouvée en stimulant la sécrétion de NGF par l'intermédiaire de la propentofylline. Le NGF sécrété protège les neurones cholinergiques (105). Le profil d'action du NGF est donc prometteur. Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.3.2. Les antagonistes calciques.

Lors de la maladie d'Alzheimer, les zones dégénérantes sont riches en calcium libre intra cellulaire. Il est connu que l'accumulation intra cellulaire de calcium est la voie finale commune de nombreux modèles expérimentaux de mort cellulaire. La nimodipine qui bloque les canaux calciques est en cours d'évaluation dans la maladie d'Alzheimer (1). Il n'y a pas d'étude de ces molécules sur les MCI.

II.7.2.3.3. Les protéines anormales.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des dépôts amyloïdes cérébraux au niveau des plaques séniles ainsi que par une accumulation de protéines tau hyperphosphorylées. Une des pistes prometteuses de la recherche thérapeutique sera d'intervenir à un niveau proximal et central de la cascade amyloïde. Des recherches sont en cours pour bloquer la formation de ces plaques séniles en inhibant l'enzyme β secretase qui clive la protéine β amyloïde avec le difluoroketone qui sera bientôt l'objet d'un essai clinique (56), ou en agissant au niveau de

son précurseur l'APP ou en bloquant la liaison de la protéine amyloïde à son récepteur RAGE (1, 105). Une autre stratégie intéressante serait d'empêcher l'agrégation des protéines amyloïdes en utilisant des molécules qui casseraient les feuillets β . Une autre molécule inhibant la protéine SAP (« Serum Amyloid Protein ») a été découverte. La SAP se lie aux dépôts amyloïdes, favorise et stabilise leur agrégation et les protège de la dégradation (56). Il existe aussi des molécules qui expérimentalement empêchent la phosphorylation des protéines tau : la glycogène synthase 3 β ou GSK 3 β et la cycline dépendant kinase 5 ou CDK 5. Il n'y a pas d'étude de toutes ces molécules sur les MCI.

La thérapie par immunisation se base sur l'hypothèse de la cascade amyloïde. Schenk et coll. ont immunisé avec un fragment de protéine APP sur des souris transgéniques qui surexpriment la protéine APP humaine. L'amyloïdose cérébrale était largement prévenue pour ces souris transgéniques. Ainsi pouvait s'initier en phase II, le premier essai clinique vaccinal des patients Alzheimer. En raison de graves effets indésirables (œdème cérébral et inflammation cérébrale), l'essai a dû être stoppé. Mais le concept n'est pas mis de côté puisque les chercheurs poursuivent dans cette voie et arrivent à obtenir chez la souris transgénique des cas d'immunisation non toxique sans utilisation de dérivés fibrillaires comme auparavant.

II.7.2.4. La thérapeutique de quatrième génération.

Il s'agit de la thérapie génique qui modifierait le métabolisme cellulaire défaillant et de la greffe de cellules neuronales normales. On sait que les patients porteurs de l'allèle APOE4 ont 4 fois plus de risque de développer une démence de type Alzheimer. Des auteurs imaginent que par thérapie génique on pourra produire le NGF. Ainsi on pourrait transplanter des fibroblastes modifiés sécrétant du NGF dans la base du cerveau et corriger le déficit physiopathologique responsable des troubles mnésiques (1, 56). Ces thérapeutiques sont du domaine de la fiction aujourd'hui mais elles seront peut être l'avenir de la médecine et en particulier de la neurologie.

II.7.3. Les autres médicaments potentiels.

II.7.3.1. Les antioxydants.

II.7.3.1.1. Généralités.

Les radicaux libres sont produits de manière excessive lors du vieillissement et surtout lors du développement de la maladie d'Alzheimer. En effet il est rapporté un excès d'activité de la monoamine oxydase dans l'hippocampe, le cortex temporal et le cortex pariétal. Les lipides insaturés et les catécholamines cérébraux sont la cible des radicaux libres. Il s'ensuit une cascade de lésions (altération de la membrane et de l'ADN cellulaire) qui aboutissent à la mort neuronale. Ainsi certains chercheurs émirent le postulat que l'emploi d'une thérapeutique antioxydante pourrait prévenir ou interrompre cette cascade biochimique néfaste aux neurones cérébraux (105, 56). Une étude longitudinale de 4 ans chez des personnes âgées met en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques des marqueurs de lipoperoxydation qui en fait un facteur de risque de déficit cognitif. La sélégiline et la vitamine E sont des antioxydants qui intéressent la recherche. De plus les effets des antioxydants s'apprécient sur le long terme : il s'agit de l'effet neuroprotecteur et de l'effet anti athérosclérose (56).

II.7.3.1.2. La sélégiline.

La sélégiline inhibe la monoamine oxydase. Ainsi elle empêche la désamination oxydative des molécules physiologiques et donc diminue la formation des radicaux libres responsable de l'altération des neurones. De plus la sélégiline augmente la concentration des catécholamines qui a pour conséquence une correction partielle du déficit cholinergique. Dans une étude chez des patients Alzheimer, la sélégiline versus placebo augmente légèrement mais significativement les scores sur une échelle de démence (105). Pour l'instant aucun essai n'est en cours chez les sujets MCI.

II.7.3.1.3. La vitamine E.

La vitamine E ou α tocophérol est un antioxydant responsable de controverses dans la communauté scientifique à propos de ses effets sur les fonctions cognitives. Quant au pouvoir neuroprotecteur de cette vitamine il y a un consensus favorable. Cette vitamine liposoluble interagit avec la membrane cellulaire, piège et détruit les radicaux libres et diminue le nombre de morts cellulaires associées aux dépôts β amyloïdes.

Sano et coll. ont réalisé une étude sur 341 patients avec un score CDR=2 à qui ils administraient quotidiennement 2000 UI/j de vitamine E. En comparaison avec le placebo, ils retrouvent un allongement des délais d'institutionnalisation ou de décès, et les effets sont identiques à ceux de la sélégiline (il n'y a pas d'effet additif vitamine E/sélégiline). De plus il n'y a aucun effet bénéfique sur les performances cognitives (105,107, 56). Par ailleurs dans une autre étude ils ne retrouvent pas d'amélioration cognitive après deux ans de traitement par vitamine E. D'autres auteurs ont administré préventivement cette vitamine pendant 4 ans chez

des hommes américano-japonais. Il en ressort une diminution du risque de déficit cognitif. Une autre grande étude mesure les concentrations d' α tocophérol chez les personnes âgées saines. Celles ci sont significativement liées à un mauvais score de démence si elles sont basses (105). Dans le modèle animal l'administration de vitamine E suite à une ischémie cérébrale, protège les cellules de l'hippocampe (56). Aucun essai à long terme n'est en cours chez les sujets MCI.

II.7.3.2. Les anti inflammatoires non stéroïdiens ou AINS.

Très tôt dans la maladie d'Alzheimer les cellules microgliales sont activées et libèrent des médiateurs de l'inflammation : les prostaglandines, les bradykinines, les interleukines et les inhibiteurs de protéases. Ceci a pour conséquences une inflammation généralisée du cortex et donc la mort progressive des neurones corticaux. C'est pourquoi certains auteurs ont envisagé l'inflammation comme projet de recherche thérapeutique.

C'est à partir de l'observation épidémiologique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde que les auteurs trouvent des arguments pour cette voie de recherche. En effet l'incidence de la maladie d'Alzheimer est de 6 à 12 fois inférieure à la moyenne attendue pour l'âge par rapport à une population ne consommant pas régulièrement d'AINS (105). La prévalence elle aussi est diminuée (56). Par ailleurs le centre de recherche gérontologique du « National Institute of Aging » a trouvé que 25% des déments de type Alzheimer prennent des AINS contre 50% des déments issus d'une population normale. Une autre étude est publiée pour un essai de traitement régulier par indométhacine. Les premiers résultats sont encourageants car il y a une diminution de la détérioration cognitive par rapport au groupe placebo mais des études complémentaires sont nécessaires car ces conclusions sont moins prometteuses que les résultats d'études épidémiologiques (107, 105). Les facteurs limitant des AINS sont les effets indésirables qui sont non négligeables vu la population âgée ciblée : toxicité rénale et risque d'ulcère gastrique. Un essai thérapeutique de prévention primaire avec une nouvelle classe d'AINS est en cours sur un groupe de sujets MCI à risque (antécédents familiaux et ou personnes de plus de 70 ans). Cette classe d'AINS s'appelle coxib ou inhibiteur de la cyclo oxygénase 2, elle aurait moins d'effets secondaires digestifs que les AINS classiques (105). Cependant une autre étude d'une durée de 1 an a des résultats décevants lorsqu'elle compare un AINS classique (naproxen) à un coxib (rofécocib) et à un placebo (107).

II.7.3.3. Les oestrogènes.

Les oestrogènes favorisent la plasticité synaptique centrale et augmentent les concentrations de nombreux neurotransmetteurs cérébraux. Ils exercent un mécanisme protecteur non encore élucidé. Une piste est l'observation de leur action *in vitro* sur les neurones : les oestrogènes favorisent la survie et la croissance des neurones. L'autre piste serait leur action inhibitrice sur la peroxydation des lipides et leurs capacités de capture des radicaux libres : il en résulterait une diminution des lésions neuronales liées au stress oxydatif dans le cortex et l'hippocampe. Chez l'animal les oestrogènes ont une action anti protéine β amyloïde et ils atténuent les effets du gène APOE (facteur de risque de la maladie d'Alzheimer) (105). Les récepteurs de l'oestrogène sont localisés au niveau des neurones cholinergiques de la base du cerveau et de l'hippocampe et leur stimulation augmente l'activité acétylcholine transférase qui est l'enzyme de synthèse d'ACh (107, 103).

Beaucoup de résultats sont variables dans les études sur le traitement hormonal substitutif. Sherwin et coll. les attribue à la variation d'oestrogènes employés, à la variation de dosage pour une même molécule, à la variation des critères d'inclusion (ménopause naturelle ou chirurgicale, ménopause symptomatique ou asymptomatique), à l'absence le plus souvent d'adaptation au niveau éducatif.(103) Une grande étude chez des femmes ménopausées avec ou sans ovariectomie montre qu'un traitement hormonal substitutif (THS) serait favorable avec une diminution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Mais attention ce n'est pas une étude prospective à long terme chez des patients déficitaires au niveau cognitif qu'ils soient déments ou non (105, 56). Un premier essai thérapeutique avec un oestrogène pendant un an parmi une population féminine ayant une maladie d'Alzheimer a été réalisé. Il n'y a pas eu d'effet positif sur la maladie. Une autre étude de population (100 000 patientes ménopausées) sous THS ne retrouve pas d'association avec une diminution du risque de démence dégénérative de type Alzheimer (56). Il n'y a pas eu d'étude de prévention primaire publiée au sein d'une population MCI. Si celle ci avait lieu elle devra être multicentriques, en double aveugle, versus placebo et devra prendre en compte le mode d'administration (patch, comprimé...), le dosage et la durée du THS.

L'essai clinique multicentrique d'une durée de 6 ans en double aveugle randomisé versus placebo (4532 patientes) ou étude WHI (Women Health Initiative) publiée en mai 2003 par Shumaker et coll. apporte un coup de semonce à cette voie de recherche car l'association thérapeutique de 0,625 mg d'oestrogène équin conjugué à 2,5 mg d'acétate de medroxyprogestérone augmente de deux fois le risque de démence probable chez les femmes

ménopausée de plus de 65 ans et ne prévient pas le risque de MCI (augmentation de 37% du risque de MCI). Les risques sont donc supérieurs aux bénéfices escomptés. A noter qu'il n'y a pas d'autres études de ce type sur d'autres molécules d'œstrogène et de progestérone (104).

II.7.3.4. L'extrait de Ginkgo biloba.

L'extrait de Ginkgo biloba existe en France sous la forme d'un médicament, le Tanakan® à base de l'extrait EGb 761®. Aux Etats Unis la FDA, considère l'extrait de Ginkgo comme un supplément diététique. Seuls deux extraits ont prouvé une amélioration des capacités cognitives : le ginkgo flavonol glycoside et le terpène lactone. Leurs propriétés seraient multiples puisqu'ils préserveraient les neurones de l'apoptose, ils favoriseraient la plasticité cellulaire, ils captureraient les radicaux libres et inhiberaient la peroxydation des lipides. Sur le plan anatomique, ils protégeraient l'hippocampe de l'atrophie. Sur le plan clinique, ils amélioreraient la mémoire, l'éveil, la fluidité mentale et la vigilance (105).

Ainsi dans une petite étude sur 31 patients avec des troubles de la mémoire légers à modérés suivis 6 mois en double aveugle versus placebo, il y a une amélioration significative pour certains patients et la vitesse de réponse à certaines tâches est améliorée. Dans une autre étude de 202 patients ayant une démence modérée ou sévère de type Alzheimer, il est administré l'extrait EGb 761® de Ginkgo pendant 52 semaines en double aveugle et versus placebo et de manière multicentriques. L'ADAS cog est améliorée légèrement de 1,4 points avec $p=0,04$. Les auteurs concluent que cet extrait stabiliserait voir améliorerait les performances cognitives et le comportement social d'un dément pendant 6 mois à 1 an. Des études supérieures à deux ans avec une méthodologie adéquate sont nécessaires pour apprécier le potentiel de cette molécule (105, 56, 54). Des essais sont en cours actuellement chez les sujets ayant un MCI avec le Tanakan®.

II.7.4. La thérapie non médicamenteuse.

II.7.4.1. Les groupes mémoire.

Le concept d'intervention cognitive se traduit soit par des ateliers mémoire en groupe soit par une stimulation cognitive individuelle. Ce concept est fondé sur la plasticité neuronale et le potentiel de compensation cognitive lié à l'exercice cognitif. Les résultats de ces

méthodes sont encourageants mais les personnes ayant une pathologie cérébrale ou des troubles de l'humeur ne doivent pas en relever.

C'est ainsi que sont apparus les groupes mémoire, nouveau concept d'intervention cognitive pour les patients déments. Leur activité est centrée sur l'image de soi, l'affirmation de soi, l'accueil et le partage des difficultés au quotidien. Il ne faut pas considérer la mémoire comme un muscle qui se gonfle lors de l'entraînement. Il faut modifier la perception de la métamémoire. Il est nécessaire de montrer à la personne qu'il ne faut surtout pas vouloir à tout prix utiliser ce qui est déficient mais plutôt qu'il faut optimiser toutes les capacités cognitives préservées. En parallèle le soin englobe éventuellement la prise en charge d'une dépression ou d'une angoisse surajoutées. Ces exercices font appel à toutes les capacités sensorielles, intellectuelles et affectives. L'idée majeure de ces groupes repose sur le fait qu'entreprendre est plus bénéfique que réussir. Il faut lutter contre le cercle vicieux de l'échec qui engendre la peur de l'échec et de nouveau l'échec (108). La coupure sociale et l'isolement impliquent une diminution de la stimulation cognitive qui est un facteur de risque de démence. Selon les auteurs les groupes mémoire réintègrent ou maintiennent le sujet âgé dans le circuit relationnel et donc le risque d'Alzheimer est statistiquement moindre (56). La dynamique sociale est relancée et la personne âgée dédramatise ses troubles, prend de l'assurance sur ses performances et l'estime de soi est valorisée. L'individu se positionne activement dans sa manière d'être dans le monde qui l'entoure (108). Tous les intervenants sont impliqués dans ce travail de mémoire : la famille, les soignants. Plusieurs études sont en cours actuellement pour évaluer l'intérêt de la stimulation de la mémoire chez le sujet MCI.

Une équipe de gériatres français a récemment publié les modalités de mise en œuvre du concept de groupe mémoire dans le cadre de leur hôpital de jour (108). Il faut constituer de petits groupes d'une dizaine d'individus. Les critères d'exclusion sont les patients anosognosiques, les démences sévères, les patients très dépressifs ou présentant des troubles de la personnalité majeure. Les personnes sélectionnées sont encadrées par deux animateurs qui travaillent en binôme. La fréquence des rencontres est d'au moins une fois par semaine. Les séances durent au maximum une heure. Le lieu et le jour de semaine servent de repère structurant pour « accrocher » le patient au train en marche. Le support d'activité doit être varié et si possible non récurrent de manière à intéresser et stimuler les capacités d'attention : utilisation de textes écrits, d'objets anciens, de photos, de vidéos etc.... Afin d'analyser objectivement les conséquences de ces groupes mémoire les auteurs proposent une grille d'évaluation mensuelle facile à remplir (*cf. tableau 14*). En cas de dégradation trop marquée,

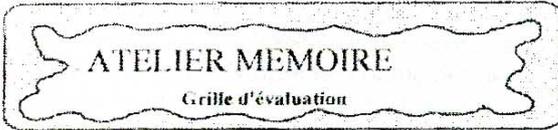
le patient sera exclu de ce type de groupe nécessitant une importante mobilisation cognitive et sera pris en charge par d'autres activités cognitives individuelles moins complexes.

II.7.4.2. L'hygiène de vie et les mesures diététiques.

Chez l'homme âgé de plus de 65 ans, des concentrations plasmatiques élevées de vitamine C et de β carotène sont associées à de meilleures performances mnésiques. Mais un régime diététique hyper vitaminé ou riche en carotène ne garantit pas une mise à disposition des antioxydants pour l'organisme (56, 103). De plus aucune étude n'a prouvé que des mesures diététiques pourront corriger les symptômes du sujet MCI et encore moins de la maladie d'Alzheimer. Cependant deux auteurs retrouvent dans deux études qu'un régime riche en vitamine C et E diminue le risque de maladie d'Alzheimer dans le groupe étudié (56).

Une autre manière d'aborder le problème est de traiter la comorbidité à laquelle est associée une augmentation du risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer. C'est le cas pour les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA ou hypercholestérolémie par exemple) qui sont plus associés au risque de démence mais les études neuro-pathologiques nous l'avons vu plus haut retrouvent chez certains déments des lésions caractéristiques de démence vasculaire et de maladie d'Alzheimer. De plus une étude épidémiologique rétrospective a mis en évidence que la prise de statine au long cours diminuait de 70% le risque développement d'une maladie d'Alzheimer. Et les patients sous statine ont un score au MMSE supérieur à ceux qui n'en prennent pas (56).

Finalement beaucoup de pistes existent en matière de recherche thérapeutique pour le MCI. Les résultats définitifs des études de grande envergure concernant les inhibiteurs d'AChE ou l'extrait EGb 761 ne sont pas encore publiés. Ce seront soit des traitements à visée symptomatique soit des traitements empêchant la conversion en Alzheimer.



Nom du patient :
 Année :

EVALUATION
 A (3) : Réalisation complète
 B (2) : Réalisation partielle
 C (1) : Non réalisation

D A T E S

COMPORTEMENT PERSONNEL									
♦ Accueil favorable du travail proposé									
♦ Capacité à suivre une consigne									
♦ Initiative et autonomie									
♦ Demande d'aide, questionnement, remarques									
♦ Attention, concentration									
♦ Recherche de solutions satisfaisantes									
♦ Méthode et logique d'exécution du travail									
♦ Ténacité, volonté de terminer son travail									
♦ Appropriation de son travail									
Sous-total sur 27									
CAPACITES COGNITIVES									
♦ Comprend le travail proposé									
♦ Fournit des réponses de qualité									
♦ Développe une pensée logique									
Sous-total sur 9									
QUALITE DU TRAVAIL									
♦ Exécution dans le temps imparti									
♦ Écriture appliquée									
♦ Mise en page soignée									
Sous-total sur 9									
Total évaluation cognitive sur 45									
COMPORTEMENT DANS LE GROUPE									
♦ Expression de soi à bon escient									
♦ Affirmation de soi									
♦ Ecoute des autres									
♦ Remarques judicieuses, aide à autrui									
♦ Leader dynamique pour le groupe									
Sous-total sur 15									
TOTAL GENERAL sur 60									

Tableau 14 : grille d'évaluation mensuelle d'un groupe mémoire (108)

III. Conduite à tenir chez un patient âgé ayant un déficit cognitif léger.

La plainte mnésique est le témoin d'un processus pathologique mais aussi d'une mauvaise adaptation au processus de vieillissement. Dans certains cas elle fait suite :

- à des modifications sociales du sujet : mise à la retraite, perte du conjoint, un déménagement, une diminution du soutien social...
- à des modifications physiologiques liées au vieillissement modifiant l'image corporelle et créant ainsi une véritable blessure narcissique
- à l'existence de facteurs psychosociaux : sensation d'isolement, modification de l'intérêt de l'individu pour sa place dans la société, crainte du vieillissement.

Toutes ces modifications et facteurs aboutissent à une perte de l'estime de soi source d'anxiété et de troubles de la mémoire (12). Lorsqu'un patient est examiné pour troubles mnésiques par le médecin généraliste, cela correspond habituellement à une des trois situations suivantes (60) :

- « Docteur, je perds la mémoire. » : c'est un patient inquiet qui consulte lui-même et qui en filigrane pose une question grave « Est ce que je vais perdre la tête ? ». Le patient attend du médecin une réassurance et/ou une réponse par la recherche d'une éventuelle étiologie organique.
- « Docteur, il perd la tête. » : c'est un conjoint, un enfant ou un proche qui a constaté que la personne a des troubles mnésiques ou un comportement modifié depuis peu. Généralement cette personne ne se plaint de rien et ne comprend pas pourquoi elle est présente à la consultation. L'atmosphère de l'entretien peut être tendue. L'attitude médicale sera de dépister une démence.
- « Docteur, venez vite, il faut agir ! » : c'est un appel de détresse de l'entourage pour des situations variables de troubles du comportement, chute, etc...qui devront orienter probablement vers un diagnostic de démence. Mais auparavant il est urgent d'éliminer un état confusionnel aigu.

C'est à la première situation que correspond notre exposé. En effet nous avons vu que le concept de MCI ou déficit cognitif léger correspond à un état non démentiel au sens des critères du DSM IV. Ces personnes ont donc une plainte mnésique et ne sont pas démentes, ce qui veut dire qu'elles attendent une réponse dont la gravité peut faire basculer un individu, un couple et une famille. C'est aussi permettre à ces personnes de pouvoir prévoir à un moment où ils le peuvent pour un futur où elles ne seront plus à même décider.

III.1. L'interrogatoire.

Lorsqu'un patient consulte pour des troubles de la mémoire, il est important de lui faire préciser les circonstances de survenue de ses troubles. Vient-il spontanément ? Son entourage l'a-t-il incité à consulter ? Un avis du conjoint, des enfants ou d'une personne proche est indispensable afin d'évaluer l'intensité de cette plainte et ses répercussions sur l'autonomie et les activités de la vie quotidienne (courses, habillage, etc...). En effet le patient peut minimiser ses troubles alors que l'entourage peut à tort ou à raison les trouver importants. Par ailleurs les proches permettent de préciser l'existence de modifications du caractère, de la personnalité ou du comportement depuis peu ou depuis longtemps mais ils « avaient mis ça sur le compte de l'âge ». Le dénie du patient ou anosognosie peut donner des signes d'orientation à propos d'une atteinte des troubles du jugement et de la métamémoire. Il s'agit souvent d'un patient n'ayant pas une maladie d'Alzheimer qui se plaint de sa mémoire mais qui peut avoir un MCI.

III.1.1. Les antécédents.

Le médecin fait préciser les antécédents personnels s'il ne connaît pas le patient. Il faut rechercher l'existence d'antécédents neurologiques (AVC ou AIT, hémorragies cérébrales, traumatismes crâniens...), cardiovasculaires (HTA, cardiopathie, athéromatose), endocriniens (hypothyroïdie, diabète), infectieux (méningite, syphilis), psychiatriques (dépression ou troubles bipolaires). De plus il réalise une enquête sur les antécédents familiaux (cause de décès des aïeuls, les facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents de démence et en particulier de maladie d'Alzheimer, etc...).

III.1.2. La sémiologie de la plainte mnésique.

III.1.2.1. Quelle est la nature de la plainte mnésique ?

Il peut s'agir d'une désorientation temporelle et/ou spatiale, d'une difficulté d'évocation des souvenirs anciens, d'un oubli à mesure. On demande au patient s'il a mis en place des moyens de compensation par l'intermédiaire de prises de notes, de sonneries de

montre etc...On évalue ainsi les stratégies mises en place pour faire face au handicap cognitif quotidien.

III.1.2.2. Quel est l'historique de la plainte mnésique ?

Les oublis se sont-ils installés insidieusement, brutalement, de manière lentement progressive ou sont-ils fluctuants ? Il est nécessaire de faire un interrogatoire minutieux de la biographie du patient (naissance, scolarité, travail, loisirs, famille) et de faire préciser l'emploi du temps la veille de l'entretien. On peut évaluer la plainte par l'intermédiaire du questionnaire Mc Nair qui est destiné au patient et à l'accompagnant (cf. figures 26 et 27 qui sont la version simplifiée à 15 items d'après Dubois (27)). Un score supérieur à 15 est considéré comme élevé et traduit une plainte importante. Mais ce score ne préjuge pas d'une pathologie cérébrale évolutive. Il est intéressant de confronter les résultats du questionnaire avec ceux de l'accompagnant. Parfois on retrouve alors un certain décalage dans la perception des troubles de part et d'autre.

III.1.2.3. Y a-t-il des troubles associés ?

Certaines personnes peuvent avoir des troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils précoces), une perte de l'appétit, une perte de l'élan vital avec désintérêt, des signes de dépression marquée ou masquée. Au contraire d'autres peuvent avoir des troubles du comportement de type agressivité, hallucinations, agitation ou trouble des conduites sociales. Il faut faire attention aux troubles sphinctériens que le patient exprime rarement spontanément contrairement à l'entourage. D'autres individus peuvent chuter à répétition ou avoir des difficultés à la marche. Il est intéressant de demander au patient l'appréciation de son état de santé général. En effet il a été prouvé que la fréquence de la plainte mnésique est plus grande chez les sujets ayant une appréciation négative de leur état de santé général (36)

Evaluation de la plainte mnésique
Version patient
Questionnaire de Mac Nair simplifié (B. DUBOIS)

1. Avez- vous des difficultés à vous rappeler des évènements de l'actualité récente ?	0	1	2	3
2. Avez- vous des difficultés à suivre un film, une émission de TV, à lire un livre, parce que vous avez oublier ce qui vient de se passer ?	0	1	2	3
3. Vous arrive-t-il de rentrer dans une pièce et de ne plus savoir ce que vous veniez y chercher ?	0	1	2	3
4. Vous arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes que vous aviez prévues ou que vous deviez faire, comme par exemple : régler des factures, vous rendre à un rendez-vous ou à une invitation ?	0	1	2	3
5. Avez-vous des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels ?	0	1	2	3
6. Oubliez-vous ou le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières ?	0	1	2	3
7. Vous arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers ?	0	1	2	3
8. Vous arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels ?	0	1	2	3
9. Vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz ou les plaques électriques, ou le robinet ou de fermer la maison ?	0	1	2	3
10. Vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce que vous oubliez que vous l'avez déjà dite ?	0	1	2	3
11. Avez-vous des difficultés à retrouver des noms de personnes célèbres (acteurs connus, relations,...) ou de lieux de vacances ... ?	0	1	2	3
12. Avez-vous des difficultés à apprendre des choses nouvelles comme par exemple des jeux, des recettes, ou de nouveaux modes d'emploi ... ?	0	1	2	3
13. Avez-vous besoin de tout noter ?	0	1	2	3
14. Vous arrive-t-il de perdre des objets ?	0	1	2	3
15. Vous arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire ?	0	1	2	3
Jamais = 0, rarement = 1, parfois = 2, souvent = 3	/ 45			

Figure 26 : Questionnaire de Mc Nair simplifié par Dubois – version patient

Evaluation de la plainte mnésique
Version informant
Questionnaire de Mac Nair simplifié (B. DUBOIS)

1. A-t-il des difficultés à se rappeler des événements de l'actualité récente ?	0	1	2	3
2. A-t-il des difficultés à suivre un film, une émission de TV, à lire un livre, parce que vous avez oublier ce qui vient de se passer ?	0	1	2	3
3. Lui arrive-t-il de rentrer dans une pièce et de ne plus savoir ce qu'il vient y chercher ?	0	1	2	3
4. Lui arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes qu'il avait prévues ou qu'il devait faire. comme par exemple : régler des factures, vous rendre à un rendez-vous ou à une invitation ?	0	1	2	3
5. A-t-il des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels ?	0	1	2	3
6. Oublie-t-il ou le nom ou le prénom des personnes qui lui sont familières ?	0	1	2	3
7. Lui arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers ?	0	1	2	3
8. Lui arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels ?	0	1	2	3
9. Lui arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz ou les plaques électriques, ou le robinet ou de fermer la maison ?	0	1	2	3
10. Lui arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce que vous oubliez que vous l'avez déjà dite ?	0	1	2	3
11. A-t-il des difficultés à retrouver des noms de personnes célèbres (acteurs connus, relations....) ou de lieux de vacances ... ?	0	1	2	3
12. A-t-il des difficultés à apprendre des choses nouvelles comme par exemple des jeux, des recettes, ou de nouveaux modes d'emploi ... ?	0	1	2	3
13. A-t-il besoin de tout noter ?	0	1	2	3
14. Lui arrive-t-il de perdre des objets ?	0	1	2	3
15. Lui arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire ?	0	1	2	3
Jamais = 0, rarement = 1, parfois = 2, souvent = 3	/ 45			

Figure 27 : Questionnaire de Mc Nair simplifié par Dubois – version accompagnant

III.1.2.4. Quelles sont les répercussions sur la vie quotidienne ?

Il ne peut y avoir d'autonomie sans mémoire. L'étude française de population PAQUID a permis de déterminer les 4 items de l'échelle IADL (ou échelle de Lawton ou échelle d'activités instrumentales de la vie courante) qui sont prédictifs du risque d'évolution vers une démence en cas de dépendance même partielle face à l'un d'entre eux :

- 1- l'usage du téléphone
- 2- la gestion et la prise de son traitement médicamenteux
- 3- la gestion de son budget
- 4- l'utilisation d'un moyen de transport

L'échelle IADL est remplie par l'accompagnant pendant l'examen clinique par exemple afin que le sujet n'interfère pas. Cf *annexe 9* p 135 (formulaire utilisé à la consultation mémoire du CHU de Nantes).

Mais un bon fonctionnement mnésique n'est pas suffisant pour permettre une autonomie complète. En effet des troubles sensoriels, une dépression ou une pathologie organique peuvent altérer l'autonomie.

III.1.3. Quels sont les traitements en cours ?

La iatrogénie est la première cause de déficit mnésique chez le sujet âgé. C'est pourquoi il est nécessaire de revoir l'ensemble du traitement en prenant soin d'éventuelles interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables (benzodiazépines hypnotiques à demi vie courte, anticholinergiques ou neuroleptiques classiques, etc...). Il faut s'assurer que le patient n'a pas pris d'autres médicaments en automédication que ce soit par l'intermédiaire du nomadisme médical, du traitement du conjoint ou d'un proche, d'ordonnances de spécialistes à qui le patient n'a pas fourni tout son traitement ou encore bien d'autres situations (27).

III.1.4. Quels sont les enjeux éthiques ?

Il est nécessaire de faire préciser indirectement les attentes du patient vis à vis de sa demande afin de mieux cerner les enjeux personnels, psychologiques et éthiques de l'annonce d'une maladie incurable aboutissant à la démence. En effet dès le départ il est important de sonder le profil psychologique de chacun ainsi que ses capacités à comprendre. D'un côté « dire la vérité », c'est donner des probabilités de diagnostic et de durée d'évolution à un

individu sur une pathologie grave. Or ces patients ont des troubles cognitifs qui peuvent altérer non seulement la compréhension du message mais aussi la mise en œuvre de mécanismes de défense psychologiques adaptatifs à la maladie. D'un autre côté le patient a le droit de connaître la vérité sur sa maladie afin de pouvoir prendre des décisions à un moment où il le peut encore (patrimoine, souhait de traitement symptomatique, etc...). Il ne faut pas lui « voler » sa maladie en lui annonçant brutalement le diagnostic. En effet on parle de voler car les processus psychologiques qui permettent au patient l'acceptation, le refus, le combat puis, la résignation et l'acceptation face à la maladie sont des étapes nécessaires à l'appropriation intime du diagnostic. Il en est de même pour l'entourage et/ou la famille qui face à l'inconnu et à la maladie grave qu'ils perçoivent, ont des interrogations et une anxiété qu'il faudra gérer au mieux (12).

III.2. L'examen clinique.

III.2.1. L'examen physique.

Il est important de s'enquérir de déficits sensoriels visuels et/ou auditifs. S'ils existent ce qui est souvent le cas, il faut s'assurer que la correction des lunettes ou la prothèse auditive est adaptée avant d'aller plus loin dans l'examen clinique. Cependant le facteur financier de ces compensations sensorielles fait qu'elles ne sont pas toujours adaptées ou présentes. Après avoir apprécié l'état général et nutritionnel du patient, un examen clinique complet par appareil est nécessaire.

Sur le plan neurologique on s'assure que les paires crâniennes, la continence et les sensibilités superficielles et profondes sont intactes. On recherche des signes extrapyramidaux (phénomène de la roue dentée à la flexion du poignet), la symétrie des réflexes ostéotendineux, l'absence du signe de Babinski, l'absence de troubles de la déglutition. Il faut étudier la posture et la marche (épreuve « get up and go » : en moins de 10 secondes le patient doit se lever de sa chaise, faire trois pas et se rasseoir).

Sur le plan cardiovasculaire il faut écouter les axes artériels carotidiens à la recherche d'un souffle de sténose athéromateuse, rechercher des signes d'insuffisance cardiaque (oedèmes des membres inférieurs, crépitations aux bases à l'auscultation pulmonaire, turgescence jugulaire et reflux hépato jugulaire), prendre la tension artérielle pour rechercher une HTA, éliminer une hypotension orthostatique source de chutes.

Sur le plan endocrinien il faut palper la glande thyroïde à la recherche d'un goitre ou d'un nodule (27).

III.2.2. L'examen neuropsychologique.

Les batteries de tests psychométriques qu'utilise la neuropsychologie ne sont pas réalisables en dehors du cadre d'une consultation mémoire spécialisée pluridisciplinaire. Nous évoquerons donc les tests de dépistage facilement et rapidement réalisables en médecine générale. Puis secondairement nous évoquerons les tests plus approfondis utilisés par le psychologue. Les annexes mentionnées se trouvent aux pages 126 à 134.

III.2.2.1. L'évaluation cognitive globale.

Le plus connu est le Mini Mental Status Examination ou MMSE de Folstein (1975) dont la version française élaborée par le GRECO est recommandée par une conférence de consensus de l'ANAES en février 2000 pour le dépistage des démences *cf. figure 29*. Ce n'est pas un outil de diagnostic étiologique. La passation de ce test est facile et réalisable en 10 à 15 minutes. Il comporte plusieurs items qui sont cotés afin d'obtenir un score total allant de 0 à 30 :

- l'orientation dans le temps (5 points)
- l'orientation dans l'espace (5 points)
- une épreuve de rappel immédiat de 3 mots (3 points)
- une épreuve de mémoire de travail (5 points)
- une épreuve de rappel différé des 3 mots (3 points)
- une épreuve de langage (8 points)
- réalisation d'une praxie constructive (1 point)

Ce test n'explore pas les fonctions exécutives (jugement, calcul, pensée abstraite et raisonnement) et explore peu le langage. Les scores varient selon le niveau éducatif donc il faut faire attention aux effets de seuil. Ainsi pour une personne ayant atteint le niveau du certificat d'études, un score de moins de 24 points est pathologique et pour une personne ayant un diplôme universitaire le seuil est de 28 points (27). Ce test est cependant considéré par certains auteurs comme pas assez sensible pour dépister les patients MCI, ils préfèrent le CCSE (Cognitive Capacity Screening Examination) qui est plus sensible et spécifique mais plus influençable par le niveau éducatif (120). De plus il est peu employé en médecine générale.

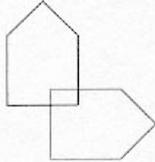
Mini Mental State Examination (M.M.S.E.)		Cachet du médecin										
Nom du/de la patient(e) : _____ Date : _____												
Évalué(e) par : _____												
ORIENTATION	<p>Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.</p> <p>Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____</p> <p>■ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. En quelle année sommes-nous ? <input type="text"/></td> <td style="width: 50%;">4. Quel jour du mois ? <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2. En quelle saison ? <input type="text"/></td> <td>5. Quel jour de la semaine ? <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>3. En quel mois ? <input type="text"/></td> <td></td> </tr> </table> <p>■ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.</p> <p>6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? * <input type="text"/></p> <p>7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? <input type="text"/></p> <p>8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ** <input type="text"/></p> <p>9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? <input type="text"/></p> <p>10. A quel étage sommes-nous ici ? <input type="text"/></p>		1. En quelle année sommes-nous ? <input type="text"/>	4. Quel jour du mois ? <input type="text"/>	2. En quelle saison ? <input type="text"/>	5. Quel jour de la semaine ? <input type="text"/>	3. En quel mois ? <input type="text"/>					
1. En quelle année sommes-nous ? <input type="text"/>	4. Quel jour du mois ? <input type="text"/>											
2. En quelle saison ? <input type="text"/>	5. Quel jour de la semaine ? <input type="text"/>											
3. En quel mois ? <input type="text"/>												
APPRENTISSAGE	<p>■ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">11. Cigare</td> <td style="width: 33%;">Citron</td> <td style="width: 33%;">Fauteuil</td> </tr> <tr> <td>12. Fleur ou</td> <td>Clé ou</td> <td>Tulipe</td> </tr> <tr> <td>13. Porte</td> <td>Ballon</td> <td>Canard</td> </tr> </table> <p>Répéter les 3 mots.</p>		11. Cigare	Citron	Fauteuil	12. Fleur ou	Clé ou	Tulipe	13. Porte	Ballon	Canard	
11. Cigare	Citron	Fauteuil										
12. Fleur ou	Clé ou	Tulipe										
13. Porte	Ballon	Canard										
ATTENTION ET CALCUL	<p>■ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? *</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr><td style="width: 80%;">14. 93</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>15. 86</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>16. 79</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>17. 72</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>18. 65</td><td><input type="text"/></td></tr> </table> <p>■ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ** : E D N O M</p>		14. 93	<input type="text"/>	15. 86	<input type="text"/>	16. 79	<input type="text"/>	17. 72	<input type="text"/>	18. 65	<input type="text"/>
14. 93	<input type="text"/>											
15. 86	<input type="text"/>											
16. 79	<input type="text"/>											
17. 72	<input type="text"/>											
18. 65	<input type="text"/>											
RAPPEL	<p>■ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">19. Cigare</td> <td style="width: 33%;">Citron</td> <td style="width: 33%;">Fauteuil</td> </tr> <tr> <td>20. Fleur ou</td> <td>Clé ou</td> <td>Tulipe</td> </tr> <tr> <td>21. Porte</td> <td>Ballon</td> <td>Canard</td> </tr> </table>		19. Cigare	Citron	Fauteuil	20. Fleur ou	Clé ou	Tulipe	21. Porte	Ballon	Canard	
19. Cigare	Citron	Fauteuil										
20. Fleur ou	Clé ou	Tulipe										
21. Porte	Ballon	Canard										
LANGAGE	<p>■ Montrer un crayon. <input type="text"/> 0 ou 1 ■ Montrer votre montre.</p> <p>22. Quel est le nom de cet objet ? * <input type="text"/> 23. Quel est le nom de cet objet ? ** <input type="text"/></p> <p>24. Écoutez bien et répétez après moi : «PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET»*** <input type="text"/></p> <p>■ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : «Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :</p> <p>25. Prenez cette feuille de papier avec la main droite, <input type="text"/></p> <p>26. Pliez-la en deux, <input type="text"/></p> <p>27. Et jetez-la par terre.»**** <input type="text"/></p> <p>■ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : «FERMEZ LES YEUX» et dire au sujet :</p> <p>28. «Faites ce qui est écrit». <input type="text"/></p> <p>■ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :</p> <p>29. «Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.»***** <input type="text"/></p>											
PRAXIES CONSTRUCTIVES	<p>■ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :</p> <p>30. «voulez-vous recopier ce dessin» <input type="text"/></p> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>											
		SCORE TOTAL (0 à 30) : <input style="width: 50px;" type="text"/>										

Figure 29 : Grille de passation du MMSE - version française du GRECO

Cependant l'analyse qualitative des résultats au MMSE est utile pour isoler des individus MCI. En effet des difficultés à l'épreuve de rappel différé des trois mots peu sensible à l'indiçage, des difficultés lors du calcul ou de l'orientation spatiale sont des signes d'alerte.

Dernièrement en avril 2004 à l'occasion du « 8th international Montreal/Springfield Symposium on advances in Alzheimer therapy » , un test cognitif de dépistage rapide a été proposé par Bergman et al. à la suite d'une étude chez 120 patients (49 MCI, 32 Alzheimer légers ou « mild Alzheimer » et 39 sujets témoins). Ce test ou MOCA (Montreal Cognitive Assessment) détecte les sujets MCI avec une sensibilité de 86% alors que pour le MMSE elle est de 16% seulement en prenant un « cut off » de score inférieur à 26 sur 30. La spécificité de MOCA est de 80%. Les patients Alzheimer ont un score MMSE et MOCA qui sont altérés. Le test MOCA est sans doute une nouvelle batterie de tests rapides qui permettra le dépistage des sujets MCI. Des études complémentaires d'évaluation à plus grande échelle seront nécessaires avec des résultats initiaux très encourageants (81).

III.2.2.2. L'examen de la mémoire épisodique

L'épreuve simplifiée des cinq mots de Dubois de passation plus rapide est dérivée du test de Grober et Buschke. Ce dernier est un test de mémoire à long terme permettant de distinguer un trouble de mémoire d'encodage, d'un trouble du rappel. La première étape teste l'encodage de 16 mots avec indiçage sémantique (ex : dentiste, groseille,etc..). Il s'ensuit une épreuve de rappel immédiat (ex : quel est le fruit ?). La seconde étape est réalisée après une tâche distrayante (compter à rebours pendant 20 secondes). On procède alors à une épreuve de rappel libre en demandant au patient d'énumérer tous les mots de la liste des seize qu'il a appris dans n'importe quel ordre. Les mots manquant sont indicés pour aider le patient à se souvenir (ex : quel était le nom du fruit?) et s'il ne les trouve pas on les lui donne oralement. On réalise encore deux fois l'épreuve de rappel entre-coupée de la tâche distrayante. Vingt minutes plus tard on pourra refaire une épreuve de rappel libre puis de rappel indicé et une tâche de reconnaissance des 16 mots avec parmi la liste des mots, des mots distrayants de type sémantique ou neutre.

L'épreuve des cinq mots de Dubois est donc un test de mémoire épisodique, qui nous l'avons vu, est défaillante chez le sujet MCI ainsi que le dément de type Alzheimer. Pour un sujet dément l'indiçage est moins salubre que pour le sujet dépressif. Ce test comprend une

épreuve de rappel après encodage sémantique puis une épreuve de rappel immédiat libre suivie d'un rappel indicé pour les mots manquant. Ensuite on fait faire une épreuve interférente (compte à rebours par exemple) suivie d'une épreuve de rappel différé libre plus ou moins indicé ensuite pour les mots non rappelés. Un score normal doit être de 10 sur 10 cf. *figure 30 (27, 28, 8).*

L'épreuve se compose d'une tâche principale (l'épreuve des 5 mots) et d'une épreuve interférente (épreuve de mémoire de travail) qui permet un rappel différé. Cette épreuve rapide permet de mesurer les capacités d'apprentissage verbal et fournit un score de rappel total qui est la somme des rappels libre et indicé tant immédiat que différé.

RAPPEL IMMEDIAT

« Je vais vous présenter un liste de 5 mots . Je voudrais que vous les mémorisiez.

<p style="text-align: center;">MIMOSA CHEMISSETTE ABRICOT ELEPHANT ACCORDEON</p>

Dites-moi, parmi ces 5 mots, quelle est la fleur ?, quel est le vêtement ?, ...etc »

Puis, la fiche est reprise et l'on demande au patient de redonner en rappel libre les 5 mots de la liste apprise en comptant 1 point par mot.

Rappel libre / ____ /

Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, on demande : « quel était le ... » et chaque mot ainsi rappelé compte 1 point.

Rappel indicé / ____ /

Rappel total immédiat / ____ /

EPREUVE INTERFERENTE

« Pouvez-vous me donner à rebours les mois de l'année ou les jours de la semaine ou encore compter à rebours pendant 20 à 30 secondes »

RAPPEL DIFFERE

« Pouvez-vous me dire quels étaient les 5 mots que je vous ai appris tout à l'heure »
On attribue à chaque mot rappelé.

Rappel libre / ____ /

Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, on demande : « quel était le ... » et chaque mot ainsi rappelé compte 1 point.

Rappel indicé / ____ /

Rappel total immédiat et différé / ____ / **10** /

Le rappel total maximal est de 10. Il doit être normalement au dessus de 8.

Figure 30 : L'épreuve des 5 mots de Dubois (27)

III.2.2.3. L'évaluation neuropsychologique approfondie

Les examens neuropsychologiques simples que nous avons exposés ne sont en général pas suffisants pour faire le diagnostic de MCI. Il est donc nécessaire de réaliser une évaluation neuropsychologique approfondie par un psychologue dans les centres mémoire. La durée de passation est longue, en moyenne 1 heure 30 à 2 heures.

Les praxies gestuelles sont normales chez le sujet MCI. Le psychologue évalue les praxies réflexives. Les annexes 1, 2, 3 et 4 sont le protocole employé au sein du service de neurologie du CHU de Nantes. Les troubles visuo-spatiaux sont explorés par la réalisation du test de l'horloge. On demande au patient de positionner les chiffres dans le cadran de l'horloge puis d'indiquer cinq heures moins le quart avec la petite et la grande aiguille comme l'illustre les deux exemples ci dessous :



test de l'horloge réussi



test de l'horloge non réussi

Il est possible d'analyser la flexibilité mentale en faisant répéter successivement la séquence motrice tranche de la main – paume – poing.

Le langage est exploré par le test d'Isaac qui est un test de fluence verbale et de mémoire sémantique. Il faut demander au patient de donner un maximum de mots pour un thème donné en temps imparti soit par exemple pour « animaux » il dira « chien, chat, poisson, etc... » (123) Cf annexe 5. Il existe aussi un test de dénomination d'images chronométré à la recherche d'un manque de mots (27). Cf annexe 6. On évaluera éventuellement l'empan endroit par la diction d'une série de chiffres ou de mots. Le nombre

maximal stocké dans la mémoire à court terme varie de 7 à 9 entités retenues selon les individus. L'empan inverse ou mémoire de travail est exploré en faisant épeler à l'envers un mot. Le test de Grober et Buschke est nous l'avons vu un test complet de la mémoire épisodique qui est précocement atteinte dans la maladie d'Alzheimer et chez les MCI.

L'évaluation de l'état thymique s'impose. L'échelle MADRS ou échelle de dépression de Montgomery et Asberg (*Cf. annexes 7 et 8*), évalue dix items notés sur 6 chacun. Ces items sont l'anxiété, la dépression (tristesse, idées suicidaires...), la cognition (concentration...) et les fonctions neurovégétatives (sommeil et appétit). Pour un score supérieur à 15 sur 60 il y a une dépression.

Le psychologue dispose de plus de toute une batterie d'autres examens psychométriques qu'il utilisera en fonction du profil de résultats obtenus aux examens précédents :

- L'échelle IADL complète. *Cf annexe 9*
- Le « Trail Making Test » ou TMT dans ses versions A et B qui se focalise sur l'attention sélective ou la version B seule qui explore la flexibilité mentale.
- La figure complexe de Rey teste la mémoire de travail et l'attention. On demande au patient de reproduire une figure géométrique complexe.
- L'échelle ordinale CDR (Clinical Dementia Rating) de Hughes que nous avons vu dans le deuxième chapitre. *Cf tableau 4*

Annexe 1 :

Protocole des praxies réflexives

Date :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : H F

Latéralité : D G

Niveau Socio-éducatif :

5 (<CEP) 6 (CEP ou CAP) 9 (BEPC ou brevet) 12 (Bac) >12(Bac +)

Profession :

MMSE :/30

/1 aux praxies constructives

/3 au rappel de mots

PPR 1^{er} essai :...../10

PPR TOTAL :...../10

Consignes de passation du PPR :

Ordre de base

« Nous allons faire des gestes ensemble. Je vais faire des gestes devant vous que vous allez essayer de reproduire le mieux que vous pouvez. Quand j'utilise ma main droite, vous devez utiliser votre main droite ; quand j'utilise ma main gauche, vous devez utiliser votre main gauche. Montrez-moi votre main droite, puis votre main gauche. »

Geste d'entraînement

Ce premier geste doit être verbalisé : « Regardez bien, faites comme moi : il faut mettre le revers de votre main gauche sous votre menton. Comme nous sommes face à face, c'est inversé. »

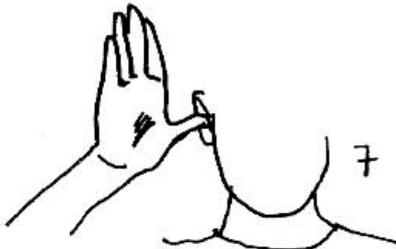
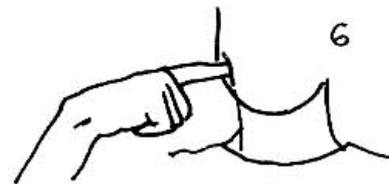
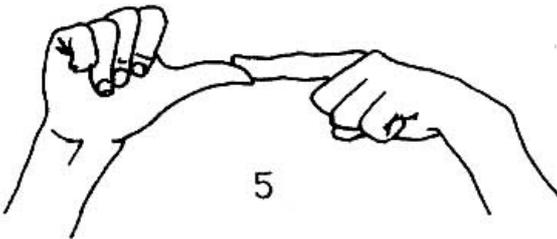
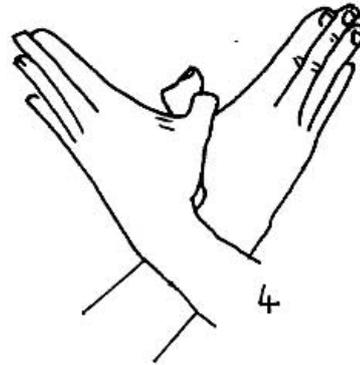
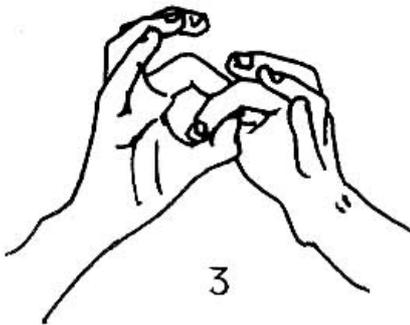
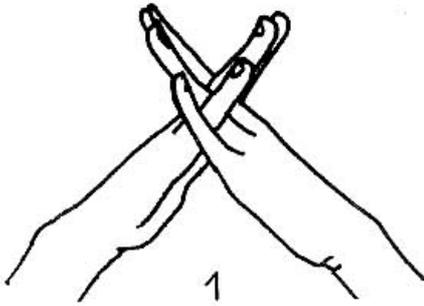
En cas d'erreur (autre qu'erreur en miroir), on ne reprend pas la consigne en entier : « Reposez vos mains. Nous allons recommencer. Regardez bien ce que je fais et faites comme moi. »

En cas d'erreur en miroir, on reprend la consigne en entier : « Attention : lorsque j'utilise ma main droite, vous devez utiliser votre main droite ; lorsque j'utilise ma main gauche vous devez utiliser votre main gauche. Regardez bien ce que je fais et faites comme moi » de façon à voir si cela améliore l'erreur en miroir (erreur en miroir vs oubli de la consigne).

Annexe 2 :

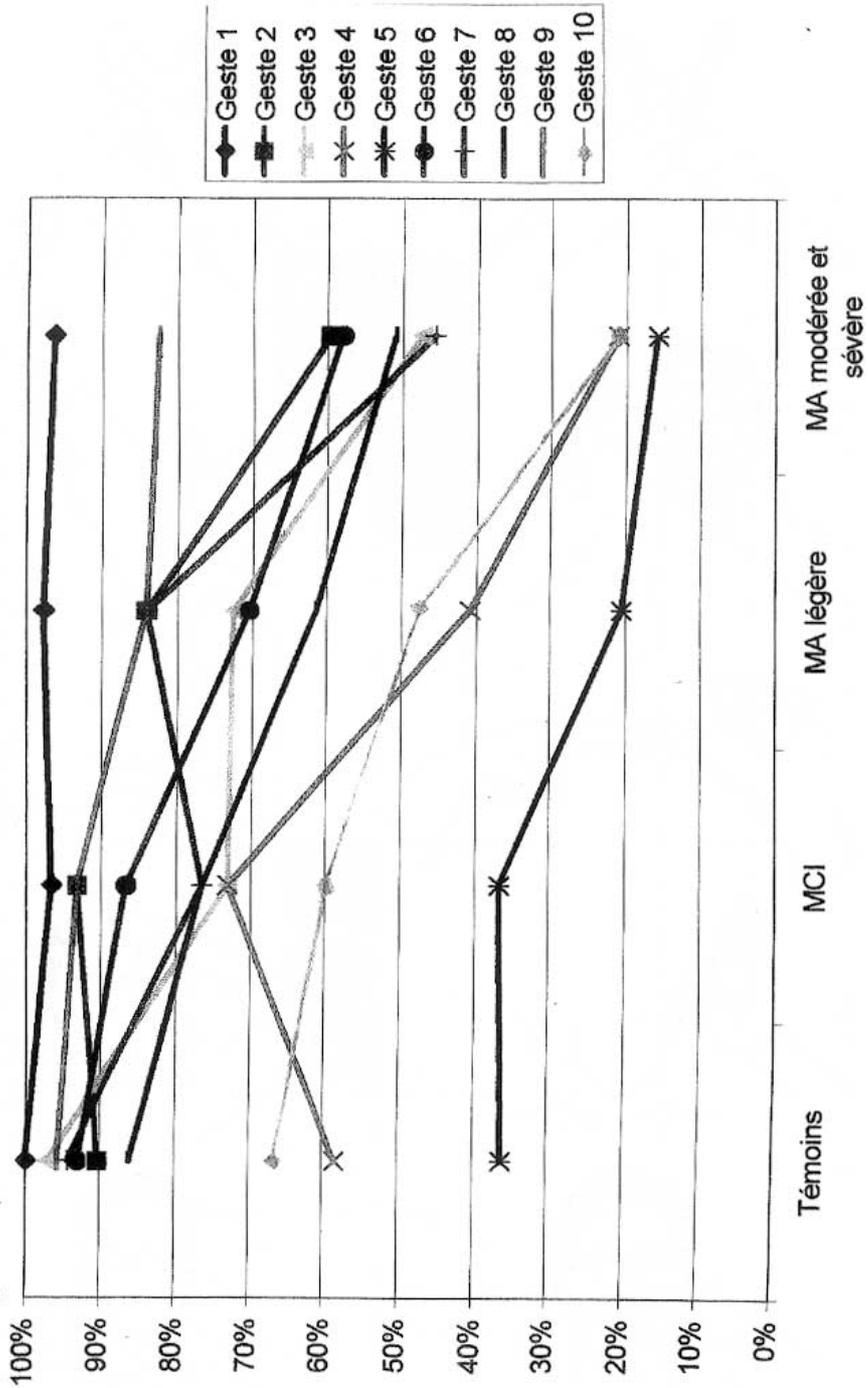
Gestes	1^{er} essai						2^{ème} essai	
	Temps d' Hésitation	Note 0 ou 1	Erreur digitale	Erreur miroir	Erreur orientation	Autre erreur	Réussite (1)	Echec (0)
<i>Mains croisées à l'endroit</i> 1								
<i>Mains croisées à l'envers</i> 2								
<i>Anneaux croisés pouce / index</i> 3								
<i>Papillon</i> 4								
<i>Insertion des doigts : pouce droit / index gauche</i> 5								
<i>Index tendu sur joue droite</i> 6								
<i>Pouce droit dans oreille droite main levée</i> 7								
<i>Paume droite sur tête, revers gauche sous menton</i> 8								
<i>Main droite sous nez, pouce sous la main</i> 9								
<i>Revers main droite sur joue gauche</i> 10								
TOTAUX		/10						/10
PPR TOTAL(1^{er} essai+2^{ème} essai) :						/10		
NSE < 9				NSE ≥ 9				
≤ 75 ans	9,14 ±1,14			≤ 75 ans	9,81 ±0,53			
> 75 ans	9,15 ±0,91			> 75 ans	8,93 ±1,49			

Annexe 3 :



Annexe 4 :

Erreur digitale : mauvais choix des doigts impliqués dans la réalisation ;
Erreur en miroir : erreur de latéralité ;
Erreur d'orientation : mauvaise orientation du membre cible dans l'espace et/ou par rapport au corps ;
Erreur totale : absence de réponse, geste incomplet sans rapport avec le geste cible, geste avec signification (geste familier).



Représentation graphique des pourcentages de réussite aux gestes

Annexe 5 :

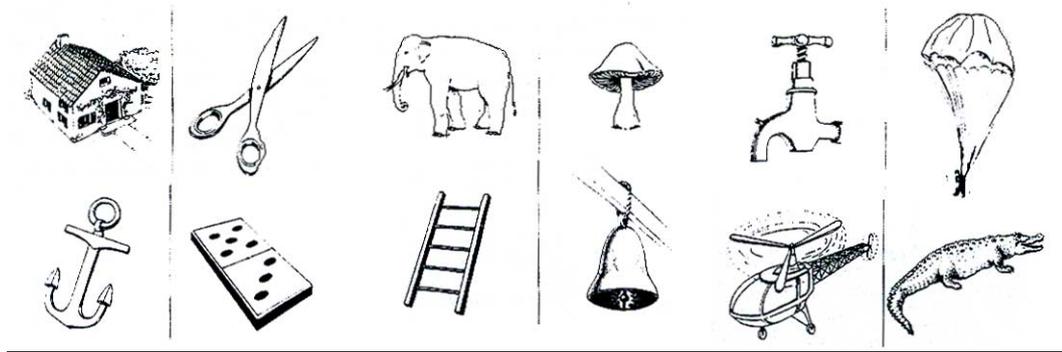
ISAACS SET TEST

« Je vais vous nommer une catégorie de mots et je vais vous demander de me donner le plus possible de mots appartenant à cette catégorie . Pour la première catégorie, ce sont des couleurs . Je vais vous demander de me nommer le plus possibles de couleurs auxquelles vous pouvez penser, pendant 60 secondes » .

Le score final ne tient compte que des réponses données pendant les 15 premières secondes pour chaque catégorie .

Catégories	15 secondes	30 secondes	45 secondes	60 secondes
Couleurs				
Animaux				
Fruits				
Villes				
Total	Pathologique si < à 28			

Annexe 6 :



DENOMINATION D' IMAGES (Protocole BEC 96)

Image	Réponse	Commentaires
Maison		
Ciseaux		
Eléphant		
Champignon		
Robinet		
Parachute		
Ancre		
Domino		
Echelle		
Cloche		
Hélicoptère		
Crocodile		
Total		

1 point si le mot est bon en moins de 5 secondes ; 0.5 si le bon mot est trouvé après 5 secondes ou s' il suit une réponse erronée auto-corrigée.

Annexe 7 :

M.A.D.R.S.*

Échelle de dépress

CONSIGNES

L'évaluation sera basée sur un entretien clinique avec un interrogatoire allant des questions générales sur les symptômes à des questions plus détaillées qui permettront une appréciation précise de leur sévérité. Le médecin chargé de l'évaluation doit décider si celle-ci doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0,2,4,6) ou sur les points intermédiaires (1,3,5). Pour chaque rubrique, cocher le chiffre qui caractérise le mieux l'état du patient.

1 TRISTESSE APPARENTE

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

0. Pas de tristesse.
- 1.
2. Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
- 3.
4. Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5.
6. Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2 TRISTESSE EXPRIMÉE

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0. Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1.
2. Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3.
4. Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
- 5.
6. Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3 TENSION INTERIEURE

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0. Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1.
2. Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3.
4. Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5.
6. Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4 RÉDUCTION DE SOMMEIL

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0. Dort comme d'habitude.
- 1.
2. Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3.
4. Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5.
6. Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5 RÉDUCTION DE L'APPÉTIT

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0. Appétit normal ou augmenté.
- 1.
2. Appétit normal ou augmenté.
- 3.
4. Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5.
6. Ne mange que si on le persuade.

Annexe 8 :

Index de Montgomery et Asberg ⁽¹⁾

6 DIFFICULTÉS DE CONCENTRATION

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0. Pas de difficultés de concentration.

1. _____
2. Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées. _____
3. _____
4. Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation. _____
5. _____
6. Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté. _____

7 LASSITUDE

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0. Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

1. _____
2. Difficultés à commencer des activités. _____
3. _____
4. Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort. _____
5. _____
6. Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide. _____

8 INCAPACITÉ À RESENTIR

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0. Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1. _____
2. Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels. _____
3. _____
4. Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances. _____

5. _____

6. Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis. _____

9 PENSÉES PESSIMISTES

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords et de ruine.

0. Pas de pensées pessimistes.

1. _____
2. Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation. _____
3. _____
4. Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou de péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur. _____
5. _____
6. Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables. _____

10 IDÉES DE SUICIDE

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0. Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1. _____
2. Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères. _____
3. _____
4. Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis. _____
5. _____
6. Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide. _____

* Traduction BOBON D.P.

(1) MONTGOMERY SA., ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Brit. J. Psychiatry, 1979, 134, 382-389.

III.3. Le diagnostic différentiel

Il existe plusieurs pathologies qui selon leur mode d'installation (brutal ou progressif) s'accompagnent de troubles de la mémoire sans nécessairement avoir l'expression d'une plainte mnésique. La figure 32 ci après résume ainsi l'ensemble des étiologies des troubles de la mémoire. Nous détaillerons dans cet exposé les trois diagnostics différentiels principaux pour le MCI : la iatrogénie, la dépression et les syndromes démentiels.

III.3.1. La iatrogénie.

La iatrogénie regroupe toutes les pathologies engendrées directement ou indirectement par le médecin via des médicaments. C'est la première cause à rechercher chez un sujet âgé ayant généralement une longue liste de médicaments à prendre quotidiennement. Parfois ils sont pris de manière fantaisiste ou en automédication (utilisation des réserves de la pharmacie personnelle ou un patient peu scrupuleux ayant plusieurs médecins). Il peut y avoir des erreurs de prise si la personne a des troubles visuels et/ou mnésiques.

Les classes de molécules reconnues pour être à l'origine des troubles mnésiques sont les suivantes :

- Les benzodiazépines hypnotiques.
- Les neuroleptiques.
- Les b bloquants.
- Les anticholinergiques : les antidépresseurs tricycliques, les anti parkinsoniens et les anti spasmodiques.
- Les anti épileptiques.
- Les opiacés.
- Les anesthésies générales.

Les deux classes les plus fréquemment retrouvées sont les benzodiazépines hypnotiques et les antidépresseurs tricycliques de type clomipramine ou amitriptiline. Elles provoquent des amnésies antérogrades transitoires (21, 112). Les benzodiazépines à demi vie courte sont majoritairement les plus en cause ensuite dans une moindre proportion ce sont celles à demi vie longue en fonction de la dose prise et /ou de l'association d'une consommation alcoolique. Il s'ensuit un déficit de mémoire épisodique à long terme et un trouble de la consolidation des mémoires à court et à long terme (112). Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson, ne le sont plus chez le sujet âgé car ils engendrent des épisodes confuso-amnésiants (79). Les neuroleptiques classiques type phénothiazine sont plus

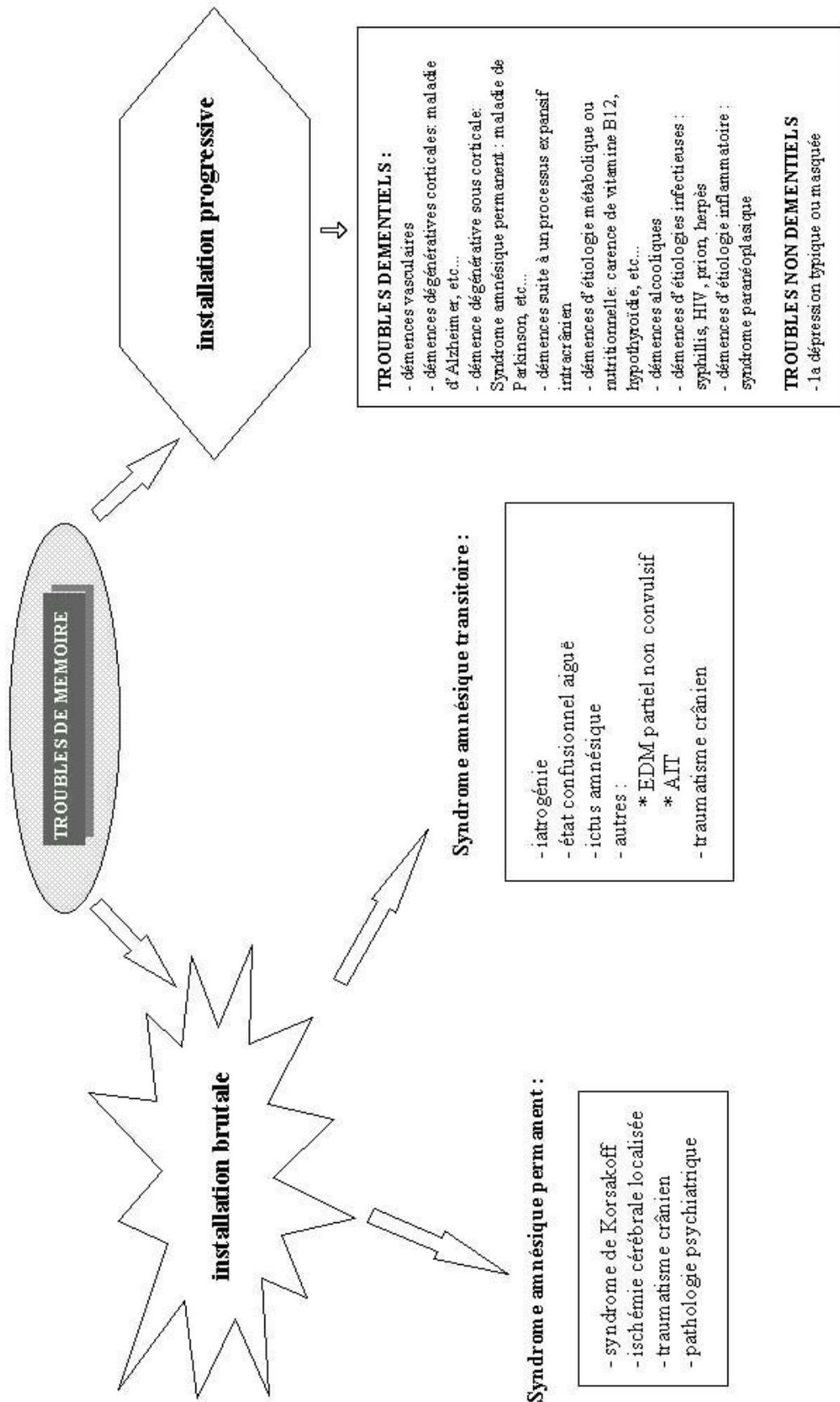


Figure 32 : Synthèse des diagnostics différentiels des troubles mnésiques

délétères que les butyrophénones sur l'apprentissage. Les neuroleptiques atypiques (clozapine, risperdone) sont soit neutres soit pro-cognitifs selon les auteurs. On préférera l'usage de ces derniers chez le sujet âgé afin d'engendrer le moins d'effets délétères possibles sur la mémoire (88).

La sismothérapie parfois employée dans le traitement de dépressions sévères est responsable d'amnésie transitoire. Il s'agit d'une amnésie antérograde épisodique laissant une lacune dans la mémoire à long terme (73). Les amnésies transitoires sont fréquentes chez le sujet âgé dans un contexte post traumatique avec par exemple la constitution insidieuse d'un hématome sous dural ou extra dural chez un patient sous anti agrégant plaquettaire ou antivitamin K d'où la nécessité de réaliser un scanner sans injection afin de les dépister. Par ailleurs, les anesthésies générales sont responsables de troubles de la mémoire mais aussi les anoxies cérébrales post opératoires. (21)

III.3.2. Les causes psychiatriques

En l'absence de troubles iatrogéniques il faut rechercher une dépression qui peut être masquée vues les circonstances. En dehors d'un épisode dépressif majeur il faut systématiquement penser chez le sujet âgé à la dépression masquée car ce diagnostic de part la symptomatologie atypique de plaintes à prédominance somatique doit conduire à un traitement d'épreuve par des antidépresseurs (test diagnostic et thérapeutique). On estime que seulement 40% des patients dépressifs de plus de 60 ans sont diagnostiqués et pris en charge (21, 46).

La dépression s'accompagne d'un cortège de signes évocateurs ou critères majeurs de dépression du DSM IV (49):

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant au moins deux semaines et doivent représenter un changement par rapport au fonctionnement antérieur : au moins un des symptômes est soit 1- une humeur dépressive, soit 2- une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. humeur dépressive pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet.

2. diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir toute la journée, presque tous les jours.

3. perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, diminution ou augmentation de l'appétit.

4.insomnie ou hypersomnie.

5.agitation ou ralentissement psychomoteur.

6.fatigue ou perte d'élan vital.

7.dévalorisation , culpabilité excessive ou inappropriée.

8.diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision.

9.pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B.Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C.Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D.Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (médicament ou substance non médicamenteuse) ou d'une affection médicale générale (exemple : hypothyroïdie).

E.Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil d'un être cher, les symptômes persistent plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'une ralentissement psychomoteur.

La dépression masquée ou dépression somatique (59) comprend essentiellement des plaintes algiques diverses (arthralgies, céphalées...), des troubles digestifs douloureux ou fonctionnels (constipation) ou des troubles thoraciques (douleurs, palpitations). Les signes de dépression majeure sont quasi inexistantes. Les antécédents dépressifs personnels ou familiaux sont d'une aide importante au diagnostic de même que certains signes évocateurs :

- des troubles du sommeil avec inversion du rythme nyctéméral.
- variabilité des troubles somatiques dans la journée (majoration matinale, soulagement vespéral).

De manière synthétique la démence et la dépression s'opposent par leurs caractéristiques (13) :

La démence	La dépression
Signes objectifs > signes subjectifs	Signes objectifs < signes subjectifs
Plainte de l'entourage	Plainte du sujet
Troubles cognitifs précédant la dépression	Dépression précédant les troubles cognitifs
Dénie, anosognosie, fabulation	Exagération des troubles mnésiques
Désorientation	Pas de désorientation
Oublis de faits importants	Oublis de détails
Oublis de faits récents	Oublis de faits récents et anciens

Le déficit mnésique du dépressif se traduit par un déficit d'encodage, il n'y a pas d'altération du rappel différé. Le sujet dépressif présente une diminution des capacités d'apprentissage et des difficultés d'évocation des souvenirs. Les troubles concernent la mémoire à court et à long terme. La diminution de la fluence verbale est la conséquence du ralentissement cognitif. L'amélioration cognitive est proportionnelle à l'amélioration thymique (73). Les états maniaques des troubles bipolaires ont également des troubles de l'attention et de la mémoire.

L'amnésie d'identité suite à un choc affectif est rare. Il n'y a pas de perturbations de la mémoire sémantique, la mémoire biographique est complètement oubliée. Ces personnes n'ont pas de troubles du comportement. L'amnésie d'identité et l'hypochondrie sont les dernières étiologies à évoquer mais ils ne s'accompagnent pas nécessairement d'une plainte mnésique (79, 73).

III.3.3. Le syndrome démentiel

III.3.3.1. Définition

La démence est une altération insidieuse des fonctions cognitives que sont les fonctions intellectuelles, la mémoire, l'attention, le jugement et le raisonnement. Elle s'accompagne progressivement de troubles du comportement. La tolérance de l'entourage et le caractère insidieux font que le diagnostic se fait généralement à l'occasion d'un événement intercurrent comme un état confusionnel aigu, une fugue, une incapacité d'adaptation à un

changement (un déménagement, un décès du conjoint). La démence est un syndrome d'étiologies variables dont le diagnostic est codifié par le DSM IV (manuel de diagnostic des troubles neuro-psychiatriques servant de référence pour la communauté médicale) (50):

1- Mise en évidence d'une altération de la mémoire

2- Au moins une des manifestations suivantes est présente:

- aphasie
- apraxie
- agnosie
- altération des fonctions exécutives (jugement, pensée abstraite, raisonnement, calcul)

3- Les perturbations en 1- et 2- interfèrent de façon significative avec les activités professionnelles, sociales ou d'autres domaines importants.

4- Ces troubles ne surviennent pas de manière exclusive à l'occasion d'un état confusionnel aigu.

5- Soit **A** ou **B** : **A** - mise en évidence d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires d'un ou plusieurs facteurs organiques spécifiques jugés étiologiquement liés à la perturbation du patient.

B – en l'absence d'une telle mise en évidence, on peut présumer l'existence d'un facteur organique à l'origine de ce syndrome si aucun trouble mental non organique ne peut expliquer les symptômes comme par exemple une dépression majeure ou une schizophrénie.

Ainsi les patients déments présentent des troubles de l'orientation dans le temps et/ou dans l'espace. La mémoire des faits récents est majoritairement défaillante par rapport à la mémoire des faits anciens ou celle de la biographie. Ces troubles perturbent les activités de la vie quotidienne à la maison ou à l'extérieur. Les patients ont des difficultés d'attention et de concentration. Le langage se détériore petit à petit avec apparition d'une écholalie (tendance à s'appuyer sur ce que dit l'interlocuteur), de persévérations (répète toujours les mêmes idées). Le manque de mots porte initialement sur les noms propres puis sur les noms d'objets. L'activité gestuelle peut être perturbée par une apraxie constructive (difficultés à dessiner une horloge ou un vélo) et par une apraxie gestuelle (mimer le salut d'adieu) (24).

III.3.3.2. Les étiologies.

III.3.3.2.1. Les démences dégénératives corticales.

III.3.3.2.1.1. La maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé puisqu'elle totalise à elle seule 60% des effectifs de déments. Elle est publiée pour la première fois dans la littérature médicale en 1907 sous la plume d'Aloïs Alzheimer, médecin allemand. Actuellement il existe un document, le NINCDS-ADRDA publié en 1984 par Mc Khann, faisant référence pour l'inclusion de ces patients dans des études *cf. figure 31 page suivante (24)*. L'altération de la mémoire est un critère majeur de diagnostic de cette maladie. L'empan est proportionnellement atteint en fonction du degré de sévérité de la maladie. A un stade très précoce la mémoire déclarative est atteinte mais la mémoire sémantique est intacte. Le trouble d'encodage altère la mémoire épisodique. La mémoire procédurale (lire dans un miroir par exemple) est normale jusqu'à un stade avancé de la maladie (73).

III.3.3.2.1.2. Les démences dégénératives du lobe fronto-temporal

La démence fronto-temporale (DFT) est la deuxième étiologie des démences dégénératives par ordre de fréquence.

Les critères des démences dégénératives du lobe fronto-temporal ont été exposés lors d'une conférence de consensus en 1998 par Neary et coll (82). Ils ont isolé trois entités cliniques responsables de démence : la DFT, l'aphasie progressive non fluente et la démence sémantique. Chacune de ces démences ont des critères communs et des critères spécifiques :

Critères communs

Les éléments majeurs :

A – apparition de la maladie avant 65 ans avec éventuellement une histoire familiale semblable au premier degré.

B – un ou plusieurs des items suivants : existence d'une paralysie bulbaire, d'une faiblesse et/ou d'un épuisement musculaire, présence de fasciculations avec éventuellement atteinte du motoneurone.

Tableau XXIX. Les critères NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer (Mc Khann et al., 1984, traduit par H. Dehen)

<p>I – Maladie d'Alzheimer probable</p> <p>a) Les critères pour le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer probable incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une démence établie sur l'examen clinique et étayée par une échelle de type <i>Mini-Mental-Status</i>, <i>Blessed dementia Scale</i> ou d'autres, et confirmée par des tests neuropsychologiques, - des déficits portant sur au moins deux fonctions cognitives, - une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives, - l'absence de trouble de la vigilance, - un début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans et une absence d'affections générales ou cérébrales qui pourraient par elles-mêmes être responsables de troubles cognitifs. <p>b) Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable s'appuie sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la présence d'une aphasie, d'une apraxie, d'une agnosie, - une diminution des activités de la vie quotidienne et des perturbations du comportement, - des antécédents familiaux de troubles similaires (surtout si une confirmation histologique a été apportée), - les résultats des examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> • LCR normal, • EEG normal ou présentant des altérations non spécifiques (ondes lentes), • mise en évidence d'une atrophie cérébrale au CT-scan progressant sur plusieurs examens. <p>c) D'autres manifestations cliniques sont compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable (après exclusion des autres causes de démence) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présence de plateaux dans la progression de la maladie, - symptômes associés à type de : dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe verbales, émotionnelles ou physiques, désordres sexuels, troubles neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...), - crise d'épilepsie à un stade avancé, - scanner normal pour l'âge. <p>d) Certains éléments rendent aléatoires le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - début soudain, - signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, diminution du champ visuel, troubles de la coordination précoces), - crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie. <p>II – Maladie d'Alzheimer possible</p> <p>Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible peut être porté :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en présence d'un syndrome démentiel, en l'absence d'autres étiologies de démence, comme en présence de formes atypiques quant au mode de début, la présentation ou l'évolution. - en présence d'une seconde affection systémique ou cérébrale qui pourrait causer la démence mais qui n'est pas considérée comme responsable de la démence, - en présence d'un déficit cognitif isolé, graduellement progressif, en l'absence d'autre cause identifiable. <p>III – Maladie d'Alzheimer certaine</p> <p>Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les critères cliniques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable, - la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenue par biopsie ou autopsie.
--

Figure 31 : Les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Critères du diagnostic d'exclusion :

A – d'après l'histoire ou l'examen clinique, un ou plusieurs des items suivants :

Apparition brutale des symptômes qui sont suivis d'événements aigus intercurrents, apparition des symptômes suite à un traumatisme crânien, une amnésie sévère et précoce, désorientation spatiale, perte de l'enchaînement des idées, logoclonie (répétition spasmodique d'une syllabe au début ou à la fin d'un mot), faiblesse corticospinale, ataxie cérébelleuse, mouvements choréo-athétosiques (contractions cloniques involontaires des muscles tantôt lentes, tantôt brusques associées à des mouvements amples, involontaires et incoordonnés des extrémités de membre et de la face)

B – d'après les investigations complémentaires :

- à l'imagerie cérébrale : présence de lésions multi-focales
- à la biologie sanguine : présence d'une maladie métabolique ou d'une infection (HIV, encéphalite virale à herpès simplex, syphilis)

C – les critères d'exclusion relatifs sont une histoire typique d'éthylisme chronique, une hypertension artérielle ou des antécédents personnels de maladie cardiovasculaires (par exemple : artérite des membres inférieurs ou angor)

Critères spécifiques

La DFT : Elle se caractérise par une modification du caractère et du comportement social dès le départ puis tout au long de l'évolution de la pathologie. Les perceptions, l'habileté spatiale, les praxies et la mémoire sont intactes ou relativement bien préservées.

1- *éléments cliniques majeurs* :

- a – évolution insidieuse et progressive
- b – déclin précoce des conduites sociales
- c – oubli précoce de régulation des conduites personnelles
- d – émoussement émotionnel précoce
- e – perte précoce de la perspicacité

2- *éléments cliniques secondaires* :

- a – perturbations comportementales pouvant être présentes : diminution de l'hygiène personnelle et de l'entretien du lieu d'habitat, rigidité mentale et inflexibilité, distractibilité, modifications du comportement alimentaire,

persévérations et stéréotypie comportementale, mise en valeur de son comportement

b – modifications du langage et du discours pouvant être diagnostiquées : altération de l'élocution (économie du discours ou locution rapide), discours stéréotypé, écholalie, persévérations, mutisme

c – signes physiques pouvant être retrouvés à l'examen : présence des réflexes archaïques, incontinence, akinésie, rigidité, tremblements, tension artérielle basse et labile

d – les investigations complémentaires retrouvent :

- à l'examen neuropsychologique, le patient est perturbé à l'ensemble des tests évaluant le lobe frontal et il n'y a pas d'amnésie sévère, d'aphasie ou de déficit de la perception.
- à l'électroencéphalogramme il n'y a pas de modifications malgré des critères cliniques évidents de démence.
- en imagerie morphologique et/ou fonctionnelle on retrouve une prédominance d'anomalies frontales (atrophie frontale) et/ou temporales antérieures.

L'aphasie progressive : Elle est caractérisée principalement dès le début par des troubles du langage. Les autres fonctions cognitives sont relativement bien conservées.

1- *éléments cliniques majeurs* :

a – une évolution insidieuse et progressive

b – discours spontané non fluent avec au moins un des items suivants : agrammatisme ou paraphasie phonémique ou anomie.

2- *éléments cliniques secondaires* :

a – une altération du discours et du langage pouvant être : apraxie orale ou bégaiement, déficit de répétition, alexie, agraphie, conservation précoce du sens des mots, mutisme tardif.

b – une modification du comportement : conservation précoce des habiletés sociales ou modifications comportementales sociales tardives semblables à celles des DFT.

c – les signes physiques présents peuvent être : présence tardive des réflexes archaïques, akinésie, rigidité ou tremblements.

d– les investigations complémentaires retrouvent :

- à l'examen neuropsychologique : une aphasie non fluente en l'absence d'amnésie sévère ou de troubles de la perception
- l'électroencéphalogramme est normal ou présence d'un ralentissement asymétrique minime
- à l'imagerie cérébrale morphologique et/ou fonctionnelle on constate des anomalies asymétriques de l'hémisphère dominant (généralement le gauche).

La démence sémantique : Ce sont des individus qui ont une altération de la compréhension du sens des mots et/ou une altération de la reconnaissance des objets. Il y a une perte importante de vocabulaire. La mémoire autobiographique est relativement bien conservée.

1- *éléments cliniques majeurs* :

- a- une évolution insidieuse et progressive
- b- une altération du langage : discours spontané pauvre et diminution de la fluence verbale, perte du sens des mots, paraphasie sémantique
- c- et/ou une altération de la perception : prosopagnosie (perte de la reconnaissance des visages connus) et/ou agnosie (perte de la reconnaissance des objets)
- d- préservation des capacités de reproduction d'un dessin, de la répétition d'un mot et de lecture à voix haute ainsi que l'écriture correctement orthographiée d'une dictée de mots simples.

2- *éléments cliniques secondaires* :

- a – modifications du langage et du discours pouvant être retrouvées : élocution rapide, susceptibilité pour certains mots non spécifiques à la population générale, absence de paraphasie phonémique, dyslexie et dysgraphie partielle, préservation du calcul
- b – modifications du comportement pouvant être présentes : disparition de la sympathie ou de l'empathie, restriction des préoccupations individuelles, parcimonie.
- c – les signes physiques : les réflexes archaïques sont absents ou présents tardivement, il peut y avoir une akinésie, une rigidité ou des tremblements
- d – les investigations complémentaires retrouvent :
 - à l'examen neuropsychologique : une perte sémantique profonde avec oubli de la compréhension du sens des mots et de l'utilisation des mots et/ou de

la reconnaissance des visages et des objets. La mémoire au jour le jour est conservée.

- Un électroencéphalogramme normal
- Lors de l'imagerie cérébrale morphologique et/ou fonctionnelle, une prédominance d'anomalies temporales antérieures (symétriques ou asymétriques).

III.3.3.2.1.3. La démence à corps de Lewy.

Dans la démence de Lewy, les patients ont une détérioration cognitive frontale avec fluctuation des troubles cognitifs, épisodes confusionnels passagers ou hallucinations visuelles ou auditives précoces. Ils ont des signes extra pyramidaux parkinsoniens et sont très sensibles aux neuroleptiques (24).

En 1996, une conférence de consensus rédigée par McKeith et coll. fixe les critères diagnostiques (71):

- 1- Un déclin cognitif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles. Des troubles de la mémoire sévères ou persistants ne surviennent pas nécessairement au stade précoce de la maladie mais deviennent généralement évidents au cours de l'évolution. Des déficits portant sur les tests attentionnels et les habiletés sous- cortico-frontales et sur les capacités visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.
- 2- Deux des symptômes majeurs suivants sont nécessaires pour le diagnostic de démence à corps de Lewy probable :
 - a- une fluctuation de l'état cognitif avec des variations importantes de l'attention et de la vigilance.
 - b- des hallucinations visuelles récidivantes qui sont typiquement bien structurées et détaillées.
 - c- des symptômes moteurs parkinsoniens spontanés.
- 3- Les symptômes argumentant ce diagnostic sont :
 - a - des chutes répétées.
 - b - des syncopes.
 - c - des pertes de conscience brèves.
 - d - une sensibilité aux neuroleptiques.
 - e - des idées délirantes systématisées.
 - f - des hallucinations autres que visuelles

- 4- Le diagnostic de démence à corps de Lewy est moins vraisemblable en présence :
- a** - de pathologie vasculaire cérébrale évidente cliniquement (déficit neurologique focal) ou en imagerie cérébrale
 - b** - d'autres pathologies ou d'autres troubles cérébraux expliquant tout ou partie des signes cliniques

III.3.3.2.2. Les démences vasculaires

Les démences vasculaires représentent 15% des démences du sujet âgé. Les patients hypertendus sont à risque de constituer des infarctus multiples source de troubles mnésiques. Le terrain et les facteurs de risque favorisant l'athérosclérose vasculaire cérébrale peuvent permettre le développement progressif d'une démence vasculaire, d'un état lacunaire ou d'un syndrome pseudo bulbaire (21). Il n'y a pas de sémiologie caractéristique des troubles de la mémoire chez le dément vasculaire en raison de l'état diffus des lésions vasculaires (73). Il existe une classification de la démence selon le type d'atteinte anatomique : les démences par infarctus multiples, par infarctus unique stratégique, par atteinte des petits vaisseaux artériels, par hypoperfusion cérébrale, par hémorragie, par combinaison des lésions pré-citées.

En 1993, le « NINDS-AIREN International Work Group » sous l'égide de Roman et coll., publient les critères de diagnostic de la démence vasculaire (98) :

1 – Critères de diagnostic clinique de probable démence vasculaire

A – L'existence d'une démence (cf critères du DSM IV)

La perturbation des activités de la vie quotidienne ne doit pas être liée à l'atteinte physique de l'accident vasculaire cérébral. Les critères d'exclusion sont le délirium, l'état confusionnel aigu, les troubles de la conscience , l'aphasie sévère, les troubles sensorimoteurs majeurs et les autre pathologies responsables de déficit cognitif ou de la mémoire comme la maladie d'Alzheimer par exemple.

B – La présence d'une maladie cérébrovasculaire avec un déficit focal à l'examen (comme par exemple une hémiparésie ou une hémianopsie, un signe de Babinski, une dysarthrie) ou une lésion visualisée en scanner ou IRM.

C – relation entre A et B dans les trois mois qui suivent un accident vasculaire cérébral ou évolution progressive en marche d'escalier ou détérioration brutale.

2 – Éléments cliniques compatibles avec le diagnostic de probable démence vasculaire :

A-Signes précoces de troubles de la marche : marche à petit pas, apraxie-ataxie, démarche du Parkinson (akinésie, rigidité)

B-Instabilité, chutes involontaires

C-Symptômes urinaires sans étiologie urologique (urgences mictionnelles, etc...)

D-Modifications de la personnalité ou de l'humeur, aboulie, dépression, incontinence émotionnelle, ralentissement psychomoteur

3 – Éléments de diagnostic incertain de démence vasculaire :

A – Aggravation d'un déficit mnésique, de la parole, des fonctions motrices ou de la perception en l'absence de lésions corticales à l'imagerie.

B – Absence de déficit focal neurologique autre que des troubles cognitifs

C – Absence de lésions cérébrovasculaires au scanner ou à l'IRM

4 – Diagnostic de possible démence vasculaire si :

Présence des critères de démence (section 1-A) avec lésion neurologique focale sans lésion cérébrovasculaire à l'imagerie ; ou absence de lien temporel entre la démence et l'accident vasculaire cérébral ; ou évolution insidieuse d'un déficit cognitif avec des antécédents de maladies cérébrovasculaires.

5 – Critères de certitude de démence vasculaire :

A-Critères de démence (section 1-A)

B-Confirmation histopathologique (biopsie ou autopsie) de la maladie cérébrovasculaire

C-Valeur quantitative de la dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles aux biopsies n'excédant pas la norme attendu pour l'âge

D-Absence de tout autre processus pathologique susceptible de provoquer une démence

III.4. En pratique

III.4.1 Les recommandations de l'Académie américaine de neurologie en 2001

L'AAN propose donc nous l'avons vu dans le chapitre 2 les critères du MCI (92) :

- plainte mnésique de préférence corroborée par un proche

- déficit mnésique objectif ou objectivable
- fonctions cognitives globales normales
- activités de la vie quotidienne non perturbées
- absence de démence

Petersen et coll. ont réalisé une méta analyse à partir de 74 publications de 1991 à 2000 portant sur des études longitudinales prospectives chez l'Homme présentant un déficit cognitif léger et sur des études cliniques portant sur l'évaluation de tests de dépistage des MCI.

A la question « est- ce que le MCI prédit le développement d'une démence ? », ils répondent affirmativement (ce que Dubois et Albert confirment en 2004 (40)) au risque de démence ou de maladie d'Alzheimer avec un taux de conversion variant de 6 à 25%. En conséquence ils recommandent une surveillance particulière de la part du clinicien sur cette catégorie de population à haut risque de démence. A la question « est ce que l'utilisation de tests spécifiques chez les patients MCI permet de détecter ceux qui ont une démence ? » ils répondent affirmativement pour le MMSE, le « Kokmen short test of mental status », « 7-minute screen » et le « memory impairment screen » et recommandent l'usage de ces tests pour dépister les démences parmi cette population. Les batteries de tests neuropsychologiques sont recommandées pour l'identification des déments, particulièrement au sein d'une population à risque élevé de déficit cognitif. Le test de l'horloge n'est pas consensuel au sein d'une population MCI pour dépister les déments.

Pour conclure, ils proposent que des études soient menées pour valider l'utilité de données comme l'âge, le niveau éducatif, les antécédents familiaux de démence, les facteurs de risque génétique, la dépression ou la morphologie du cerveau en imagerie dans le cadre du dépistage des déments ou sujets à risque de démence parmi les patients MCI.

III.4.2. Proposition de conduite à tenir

Après avoir collecté un maximum d'informations auprès de patients et/ou de leur entourage, finalement le profil type d'un patient MCI est le suivant (31) :

- patient de plus de 70 ans non dément avec un score au MMSE >26
- venant généralement seul à la consultation
- dont les plaintes mnésiques sont intenses contrairement à la maladie d'Alzheimer où c'est l'entourage qui se plaint principalement

- il a des difficultés à l'épreuve de rappel différé des trois mots, lors du calcul au MMSE
- il a des perturbations significatives lors du rappel différé d'une histoire ou d'une liste de mots

L'interrogatoire a permis d'éliminer une cause iatrogénique à ses troubles mnésiques mais des dosages biologiques seront nécessaires pour rechercher une hyponatrémie par exemple. L'examen clinique ne retrouve pas de signes d'orientation spécifiques. Les résultats aux tests neuropsychologiques de dépistage de démence (MMSE) ne sont pas alarmants.

Les examens complémentaires à réaliser sont :

- radiologiques :

Un scanner sans injection de produit de contraste afin d'éliminer une tumeur cérébrale ou un hématome sous dural

- biologiques :

- Numération et formule sanguine avec plaquettes
- Ionogramme (dosage du sodium, du potassium)
- Calcémie
- TSH ultrasensible
- Urée, créatinine et surtout calcul de la clairance de la créatinine
- Glycémie à jeun
- Vitamine B12 et folates
- et selon le contexte : recherche syphilitique avec dosage de TPHA et VDRL, sérologie HIV

Parfois il persiste un doute sur l'existence d'une dépression masquée. Un test thérapeutique et diagnostique peut être réalisé en utilisant des antidépresseurs de la classe des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Nous avons vu qu'il n'existait pas de marqueurs biologiques fiables aujourd'hui pour les sujets MCI, en dehors du domaine de la recherche (le dosage des protéines phospho Tau et b amyloïde sera mis en place au sein du CHU de Nantes). Quant à l'imagerie, l'atrophie de l'hippocampe est un signe prometteur dont l'utilité principale est du domaine de la recherche. L'imagerie fonctionnelle nous l'avons exposé, est une des pistes les plus prometteuses mais le nombre d'appareil limite son développement .

Un avis spécialisé auprès du neurologue, du gériatre, du psychiatre ou d'un centre pluridisciplinaire de consultation mémoire est alors nécessaire. Ces centres de référence

permettent de réaliser des batteries de tests neuropsychologiques plus approfondis par les psychologues. De plus c'est une consultation pluridisciplinaire médicale qui permet au neurologue, au gériatre ou au géronto-psychiatre d'affiner le bilan déjà initié par le médecin généraliste. Ces centres recrutent de plus en plus de patients avec un profil MCI, ce qui fait d'eux un pôle de référence dans le diagnostic et la prise en charge. Il n'y a pas de thérapeutique curative ou palliative chez ces patients. Des essais internationaux sont en cours avec les anticholinestérasiques et les extraits de Gingko biloba. L'utilité des groupes mémoire, nous l'avons vu, est une piste intéressante en cours d'évaluation au sein de cette population.

Vu l'état des connaissances actuelles sur le MCI et l'absence de prise en charge thérapeutique disponible il est prudent de dire au patient qu'il a une fragilité mnésique plus importante que ne le veut son âge d'où la nécessité d'un bilan et d'un suivi médico-psychologique annuel. Ce point de vu est plus sécurisant pour le patient et sa famille ainsi que pour le médecin qui ne les abandonne pas (31). En l'absence de consensus on pourra proposer un suivi annuel ou plus précocement en cas de nouveaux signes d'alertes.

Depuis 1962 où Kral, père de l'oubli malin et de l'oubli bénin, a pris conscience de l'intérêt médical pour cette catégorie de population, le chemin pour aboutir au concept de MCI ne s'est pas fait sans critiques. Ainsi nous pouvons constater à travers l'ensemble de ce travail que le concept de MCI prend de plus en plus une place importante au sein du chapitre des démences, en particulier la maladie d'Alzheimer. Prémisse de cette dernière, le MCI a une incidence et une prévalence non négligeable. De plus la prévalence de la maladie d'Alzheimer est en augmentation constante du fait de l'augmentation de l'espérance de vie ; c'est à une véritable épidémie que vont devoir faire face nos sociétés tant sur le plan humain que sur le plan économique.

Le concept de MCI dont le porte drapeau R.C Petersen co-auteur d'un consensus en 2001 nous l'avons vu, représentera la phase de prodrome de la maladie d'Alzheimer (MCI stable ou MCI « progressive »). Dubois et Albert se positionnent dans l'optique d'un MCI de type Alzheimer (MA-PD) parmi d'autres MCI précurseurs de démences (DFT, démence de Lewy, etc...). Bref on voit bien que l'unanimité n'est pas encore complète d'autant qu'il faut trouver des outils neuropsychologiques performants et simples pour dépister ces individus à haut risque de démence. Le test MOCA est le dernier proposé. Attendons pour plus de précisions pour son évaluation.

Actuellement un des marqueurs biologiques du MCI le plus prometteur est le dosage de la protéine Tau phosphorylée dans le LCR. Le CHU de Nantes fera parti dans les mois à venir des centres qui vont utiliser cette voie de recherche. L'enjeu est de dépister les patients MCI qui se convertiront en démence de type Alzheimer. On espère toujours trouver un marqueur sanguin de dépistage. L'imagerie fonctionnelle nous l'avons vu est elle aussi pleine de promesses. Les perspectives thérapeutiques sont grandes en ce qui concerne les molécules disponibles ou envisageables. D'un point de vue financier, le marché du médicament dans l'indication MCI est non négligeable pour les firmes pharmaceutiques. L'espoir déçu de l'essai vaccinal n'a pas enterrer cette voie thérapeutique. Les traitements envisagés pourront soit agir au niveau symptomatique soit agir en empêchant la conversion des sujets MCI en Alzheimer. Actuellement il n'y a pas de médicaments disponibles pour les troubles du MCI.

Il y a urgence sur tous les niveaux : le dépistage, le diagnostic et la thérapeutique.

L'enjeu est humain car ce sont des familles et des patients qui souffrent en silence face à ce long adieu du corps alors que celui de l'esprit est déjà bien loin. En plus du soutien des équipes médicales et sociales, les proches peuvent prendre contact auprès d'associations d'aides aux familles de patients Alzheimer quand cela sera nécessaire :

- Association France-Alzheimer (il existe des sections départementales)

21 Bvd Montmartre, 75002 Paris

tel : 01 42 47 52 41

site web : <http://www.francealzheimer.com>

- Fondation Médéric Alzheimer

30 rue de Prony, 75017 Paris

tel : 01 56 79 17 91

site web : <http://www.fondation-mederic-alzheimer.org>

« Il faut commencer à perdre la mémoire ne serait-ce que par bribes, pour se rendre compte que cette mémoire est ce qui fait toute notre vie. Notre mémoire est notre cohérence, notre raison, notre sentiment et même notre action. Sans elle nous ne sommes rien » Luis Bunuel, réalisateur de film espagnol

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1.** ALLAIN H, LIEURY A, LEBRETON S et al.
Les médicaments et la mémoire humaine.
Revue du Généraliste et de la Gériatrie 1997;35.
- 2.** ALLAIN H, BENTUE-FERRER D, BELLIARD S et al.
Déclin cognitif modéré ou le mild cognitive impairment (MCI) : perspectives thérapeutiques.
Rev Neurol 2002;158:10,5S35-5S40.
- 3.** ANDREASEN N, MINTHOU L, VANMECHELEN E et al
Cerebrospinal fluid tau and AB42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment.
Neurosci Lett 1999;273:5-8.
- 4.** ANDREASEN N, VANMECHELEN E, VANDERSTICHELE M et al.
Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and AB42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment.
Acta Neurol scand 2003;104 (suppl 179):47-51.
- 5.** ARTERO S et RITCHIE K.
Le déclin cognitif léger chez les personnes âgées : nosologie et statut clinique
Rev Neurol 2002;158:10,5S5-5S10.
- 6.** AURIACOMBE S, CHRYSOSTOME V et DARTIGUES JF.
Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in a population-based prospective cohort
Poster: Aging and Dementia
In: The American Academy of Neurology 56th Annual Meeting, 2004.
- 7.** BACHEVALIER J.
Les systèmes de mémoires et leurs bases neurobiologiques.
In : MIHAI ISAN BOTEZ, Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. 3^{ième} ed.
Paris : Masson, 1996 : 391-407.
- 8.** BAZIN N, PILLET P, FREMONT P et al.
Intrication dépression/démence : intérêts et limites des tests d'indication.
Revue du Généraliste et de la Gériatrie 1999 ;57.
- 9.** BAZIN N et FREMONT P.
Mémoire et vieillissement : Démence d'Alzheimer : le diagnostic précoce a-t-il un intérêt ?
Press Méd 2000;29:15, 871-875.
- 10.** BENNET DA.
Update on mild cognitive impairment
Curr Neurology and Neurosc Reports 2003;3:379-384.

- 11.**BENNET DA, WILSON RS, SCHNEIDER JA et al.
Natural history of mild cognitive impairment in older persons.
Neurology 2002;59:198-205
- 12.**BERT P ET RIGAUD AS.
Prise en charge médicale.
In :BERT P, MOULIN F, RIGAUD AS et VESPERINI M.Les troubles de la mémoire du sujet âgé.
Paris:Piil,1995.
- 13.**BERT P et RIGAUD AS.
Diagnostic.
In :BERT P, MOULIN F, RIGAUD AS et VESPERINI M.Les troubles de la mémoire du sujet âgé.
Paris:Piil,1995.
- 14.**BILLIARD M.
Le sommeil normal et pathologique, le sommeil et l'éveil.
Paris : Masson,2000.
- 15.**BISCHKOPF J, BUSSE A et ANGERMEYER MC.
Mild cognitive impairment - a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches.
Acta Psychiatr Scand 2002;106:403-414.
- 16.**BLACK SE.
Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment?
Can J Neurol Sci 1999;26:4-6.
- 17.**BLANCHET S, McCORMICK L, BELLEVILLE S et al.
Les troubles cognitifs légers de la personne âgée : revue critique
Rev Neurol 2002;158:1,29-39.
- 18.**BLENNOW K et HAMPEL H.
CSF markers for incipient Alzheimer's disease.
Lancet Neurol 2003;2:605-613.
- 19.**BLOOM, LAZERSON :
Schéma anatomique du système limbique[en ligne].[ref. du 30 janvier 2003]. Disponible sur le web :
<http://www.colba.net/~piermon/circuit_de_papez.html >
- 20.**BOISSAC-SCHEPENS N et CROMMELINCK M.
Les conduites d'apprentissages et de mémoires
In :Neurosciences 4^{ème} ed.
Paris : Dunod,1996 : 325-329.

- 21.**BONHOMME P, BROCKER P et DARCOURT G.
Les troubles de la mémoire.
In : MAUGOURD MF, Gériologie.
Paris : B DUPORTET/SAURAMPS médical, 1992:273-284.
- 22.**BRANDT J.
Mild cognitive impairment in the elderly.
Am fam physician 2001;63:4,620-625.
- 23.**BUERGER K, TEIPEL SJ, ZINKOWSKI R et al.
CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects.
Neurology 2002;59:627-629.
- 24.**CAMBIER J, MASSON M et DEHAN H.
Abrégé de neurologie 10^{ième} ed :485-499.
Paris : Masson, 2000.
- 25.**CAMBIER J, MASSON M et DEHEN H.
Neuropsychologie. La mémoire et ses troubles
In Abrégé de neurologie 10^e Ed
Paris :Masson,2000 :169-175.
- 26.**CELSIS P.
Age relative cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease?
Ann Med 2000;32:6-14.
- 27.**CHAUMIER JA, TAGHI I, FENDLER O et al.
Le médecin généraliste face aux troubles de la mémoire d'une personne âgée, accompagnés ou non d'une plainte mnésique.
Revue du Généraliste et de la Gériologie 2001;8:78,356-366.
- 28.**CHEMOUILLI P.
La plainte mnésique du sujet âgé.
Revue du Généraliste et de la Gériologie 2001;8:79,413-419.
- 29.**CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE V et al.
Mild cognitive impairment : can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease ?
Neurology 2003;60:1374-1377.
- 30.**COLLIE A, MARUFF P, SHAFIQ-ANTONACCI R et al.
Memory decline in healthy older people. Implications for identifying mild cognitive impairment.
Neurology 2001;56:1533-1538.
- 31.**CROISILE B.
Le mild cognitive impairment (déficit cognitif léger) : diagnostic et conduite à tenir en pratique courante. A propos de l'expérience de 29 cas.
Revue de Gériatrie 2003;28:1,17-28.

- 32.**DARBY D, MARUFF P, COLLIE A et McSTEPHEN M.
Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day.
Neurology 2002;59:1042-1046.
- 33.**DECARLI C, MILLER BL, SWAN GE et al.
Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the national heart, lung and blood institute twin study.
Arch Neurol 2001;58:643-647.
- 34.**DECARLI C.
Mild cognitive impairment : prevalence, prognosis, aetiology and treatment.
Lancet 2003;2:15-21.
- 35.**DEKOSKY S, IKONOMOVIC MD, STYREN SD et al.
Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment.
Ann Neurol 2002;51:145-155.
- 36.**DEROUESNE C et LACOMBLEZ L.
Mémoire et vieillissement : la plainte mnésique : épidémiologie et démarche diagnostique.
Presse Méd 2000;29:15,858-862.
- 37.**DEROUESNE C et LACOMBLEZ L.
Diagnostic de la maladie d'Alzheimer à la phase prédéméntielle : possibilité et utilité.
Presse Méd 2000;29:30,1663-1669.
- 38.**DEROUESNE C et LAMOUR Y.
Maladie d'Alzheimer et maladie de Pick.
In : SERRATRICE G et AUTRET A, Neurologie.
Paris : Ellipse,1996.
- 39.** DU AT, SCHUFF N, AMEND D et al.
Magnetic resonance imaging of entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:441-447.
- 40.**DUBOIS B et ALBERT ML.
Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?
Lancet Neurol 2003;3:246-248.
- 41.**DUBOIS B .
Les nouveaux défis de la maladie d'Alzheimer : bilans et prospectives.
Wisoos:Medigone, 2003.
- 42.**DUBOIS B, HAHN-BARMA J, BEATO R et al..
Déclin cognitif léger ou maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel ?
In: Société Française de Gériatrie et Gérontologie, L'année de gérontologie 2002;15:1,157-162.
Paris:Serdi, 2001.

43.DUBRUC B., WILLIAMS S., PAUS T.:

Site de l'université Mac gill de Montréal: le cerveau à tous les niveaux.au cœur de la mémoire. Les traces de l'apprentissage-niveau avancé.[en ligne]. Dernière mise à jour en septembre 2002.[ref. du 7 février 2003]. Disponible sur le web :

<http://www.lecerveau.mcgill.ca/flash/index_d.html >

44. DUYCKAERTS C Et HAUW JJ.

Introduction à l'anatomie fonctionnelle et à la pathologie du système nerveux central humain. In : MIHAI ISAN BOTEZ, Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. 3^{ième} ed.

Paris : Masson, 1996 : 57-58.

45.FERRIS S.

Mild cognitive impairment : an early stage of Alzheimer's disease.[en ligne].Dernière mise à jour novembre 2002.[réf du 8/11/2002]. Disponible sur le web :

<<http://www.malattiemetaboliche.it/articoli/vol5no3b.htm> >

46.GALLARDA T et LOO H.

La dépression du sujet âgé :aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

L'encéphale du praticien 2000;hors série 4:31-42.

47.GARNIER , DELAMARE.

Dictionnaire des termes de médecine, 24^{ième} ed

Paris : Maloine,1995.

48.GIL R.

Abregé de neuropsychologie, 2^{ième} ed.:210-248.

Paris : Masson,2000.

49.GUELFY JD

DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

Paris:Masson,1996:384-385.

50. GUELFY JD

DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

Paris:Masson,1996:159-186.

51.HANNINEN T, HALLIKAINEN M, TUOMAINEN S et al.

Prevalence of mild cognitive impairment : a population-based study in elderly subjects.

Acta Neurol Scand 2002;106:148-154.

52.HAUW JJ, DELAERE P, SEIHLEAN D et DUYCKAERTS C.

Neuropathologie des démences.

In : MAUGOURD MF, Gérontologie.

Paris : B DUPORTET/SAURAMPS médical, 1992.

53.HUANG C, WAHLLUND CO, SVENSSON L et al.

Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment.

BMC Neurology 2002;2:9,1-6.

54.IHL R.

The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment.
Pharmacopsychiatry 2003;36(suppl1):S38-S43.

55. INED.

Site de l'Institut National d'Etude Démographique (INED) [en ligne]. Caractéristiques annuelles de la mortalité générale. Dernière mise à jour le 21/06/2004 [ref du 21/06/2004].

Disponible sur le web:

<<http://www.INED.FR/Population-en-chiffres/France/INDEX.HTML> >

56. JELIC V et WINBLAD B.

Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies.

Acta Neurol Scand 2003;107(suppl 179):83-93

57. JONKER C, GEERLINGS MI et SCHMAND B.

Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies.

Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:983-991.

58. KABANI NJ, SLED JG et CHERTKOW H.

Magnetization transfer ratio in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type.

NeuroImage 2002;15:604-610.

59. KAGAN Y et LEGRAIN S.

Dépression

In: KAGAN Y et LEGRAIN S, Guide pratique de gériatrie:237.

Paris:Azur, 1993

60. KAGAN Y et LEGRAIN S

Démences.

In: KAGAN Y et LEGRAIN S, Guide pratique de gériatrie:222-233.

Paris:Azur, 1993.

61. KANTARCI K, XU Y, SHIUNG MR et al.

Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Dement Geriatr Cogn Disord 2002;14:198-207.

62. KANTARCI K, SMITH GE, IVNIK RJ et al.

H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

J Int Neuropsychological Society 2002;8:934-942.

63. LA REVUE PRESCRIRE.

Donepezil: un intérêt modeste dans la maladie d'Alzheimer.

Revue Prescrire 1998;18:185,403-405.

- 64.**LALONDE R.
La neurochimie du comportement.
In : MIHAI ISAN BOTEZ, Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. 3^{ième} ed.
Paris : Masson, 1996 : 143-158.
- 65.**LAURENT B et ANTERION CT.
Incertitudes et limites du MCI : apport de la neuropsychologie.
Rev Neurol 2000;158:10,5S11-5S20.
- 66.**LAZORTHES G.
Système nerveux central 3^{ième} ed.
Paris : Masson,1983 : 245-249.
- 67.**LENOIR A.
Site de l'université de Tours. Cours de licence de psychologie[en ligne]. Dernière mise à jour le 29 novembre 2002.[ref. du 28 janvier 2003]. Disponible sur le web :
<<http://www.univ-tours.fr/desco/apprent-memoire.html> >
- 68.**LEON MJ, GEORGE AE, GOLOMB J et al.
Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease.
Neurobiol Aging 1997;18:1,1-11.
- 69.**LOPEZ O, JAGUST WJ, DULBERG C et al.
Risk factors for mild cognitive impairment in the caridovascular health study cognition study.
Arch Neurol 2003;60:1394-1399.
- 70.**LOBO A, LAUNER LJ, FRATIGLIONI L et al.
Prevalence of dementia and major subterfuges in Europe : a collaborative study of population-based cohorts.
Neurology 2000;54(suppl.5):S4-S9.
- 71.** MAC KEITH IG et coll.
Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.
Neurology 1996; 47:5,1113-1124.
- 72.**MACHULDA MM, WARD HA, BOROWSKI B et al.
Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients.
Neurology 2003;61:500-506.
- 73.**MAHIEUX F, MOULIGNIER A, MICHELET D et al.
Mémoire et ses troubles.
Enc Med Chir, Neurologie, 17-024-A-10,1994,12p.
- 74.**MARUYAMA M, ANAI H, SUGITA M et al.
Cerebrospinal fluid amyloid B1-42 levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease..
Exp Neurol 2001;172:433-436.

- 75.**MATSUSHITA S, ANAI H, OKAMURA N et al.
Clinical and biomarker investigation of a patient with a novel presenilin-1 mutation (A431V) in mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease.
Biol Psychiatry 2002;52:907-910.
- 76.**MICHEL BF et BECKER H.
Mild cognitive impairment – stade précoce de la maladie d'Alzheimer ?
Neurologies 2002;5:125-129.
- 77.**MITCHELL TW, MUFSON EJ, SCHNEIDER JA et al.
Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease.
Ann Neurol 2002;51:182-189.
- 78.**MORRIS JC , STORANDT M, MILLER P et al.
Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease.
Arch Neurol 2001;58:397-405.
- 79.**MOULIGNIER A et BAKOUCHE P.
Troubles de la mémoire non démentiels du sujet âgé.
Conc Méd 2000;122:07,455-461.
- 80.**NAGARAJA D et JAYASHREE S.
Randomized study of dopamine receptor agonist peribedil in treatment of mild cognitive impairment.
Am J Psychiatry 2001;158:1517-1519.
- 81.**NASREDDINE ZS,CHERTKOW H, PHILIPS N et al.
Poster :The montreal cognitive assessment (MOCA) : a brief cognitive screening tool for detection of mild cognitive impairment.
In 8th international Montreal/Springfield symposium on advances in Alzheimer therapy, avril 2004.
- 82.**NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L et al.
Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria.
Neurology 1998;51:1546-1554.
- 83.**NESTOR PJ, FRYER TD, IKEDA M et HODGES JR.
Retrosplenial cortex (BA29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease).
Eur J Neuroscience 2003;18:2663-2667.
- 84.**N'GUYEN JP, KERAVEL Y et POIRIER J.
Vues anatomiques commentées du rhinencéphale.
Encycl Méd-Chir, Neurologie, 17001 R10 : 18-19.
- 85.**OUSSET JP.

Le concept de mild cognitive impairment (déficit cognitif léger).
In : l'encyclopédie du vieillissement. 2^{ième} éd.
Paris : Serdi, 2002.

86.OUTREQUIN G., BOUTILLER B :

Site d'anatomie humaine[en ligne]. Dernière mise à jour le 23 novembre 2002.[ref. du 7 février 2003]. Disponible sur le web :
<<http://www.anatomie-humaine.org>>

87.PALMER K, FRATIGLIONI L et WINBLAD B.

What is mild cognitive impairment ? Variations in definitions and evolution of non demented persons with cognitive impairment.

Acta Neurol Scand 2003;107(suppl.179):14-30.

88.PANCRAZI MP.

Impact des neuroleptiques sur les fonctions cognitives chez le sujet âgé.

Revue du Généraliste et de la Gériatrie 1999;59.

89.PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A et al.

Currents concepts in mild cognitive impairment.

Arch Neurol 2001;58:1985-1992

90.PETERSEN RC.

Aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Neurologic clinics 2000;18:4,789-805.

91.PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC et al.

Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome.

Arch Neurol 1999;56:303208.

92.PETERSEN RC, STEVENS JC, GANGULI M et al.

Practice parameter : early detection of dementia : Mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology

Neurology 2001;56:1133-1142.

93.PETERSEN RC.

Mild cognitive impairment : transition between aging and Alzheimer disease.

Neurologia 2000;15:93-101.

94.PETIT H.

La mémoire et ses troubles en médecine générale.

Paris : Rhône-Poulenc,1998.

95.RIEMENSCHNEIDER M, LAUTENSCHLAGER N, WAGENPFEIL S et al.

Cerebrospinal fluid tau and B-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment.

Arch Neurol 2002;59:1729-1734.

96.RINNE O, KAASINEN V, JARVENPAA T et al.

Brain acetylcholinesterase activity in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease.

J Neurol Neurosurg psychiatry 2003;74:113-115.

97.RITCHIE K et TOUCHON J.

Mild cognitive impairment : conceptual basis and current nosological status

Lancet 2000;355:225-228.

98.ROMAN GC et coll.

Vascular dementia :diagnostic criteria for research studies.

Neurology 1993;43:250-260.

99.SALLOWAY S, KUMAN D, IENI J et al.

Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment.

Neurology 2003;60(suppl 1):S48.001.

100.SARAZIN M et DUBOIS B.

Trouble cognitif léger ou maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel ?

Rev Neurol 2002;158 :10,5S30-5S34.

101.SCHRODER J, TRATZ B, PANTEL J et al.

Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample.

J Neural Transm 1998;54:51-59.

102.SHAH Y, TANGALOS EG et PETERSEN RC.

Mild cognitive impairment : when is it a precursor to Alzheimer's disease ?

Geriatrics 2000;55:9,62-68.

103.SHERWIN BB.

Mild cognitive impairment : potential pharmacological treatment options.

J Am Geriatr Soc 2000;48:431-441.

104.SHUMAKER SA, LEGAULT C, PAPP S et al.

Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in post menopausal women.

JAMA 2003;289:20,2651-2662.

105.SRAMEK JJ, VEROFF AE et CUTLER NR.

Mild cognitive impairment: emerging therapeutics.

Ann Pharmacother 2000;34:1179-1188.

106.STORANDT M, GRANT EA, MILLER JP et MORRIS JC.

Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease.

Neurology 2002;59:1034-1041.

107.THAL LJ.

Therapeutics and mild cognitive impairment : current status and future directions.

Alzheimer dis Assoc Disord 2003;17(suppl 2):S69-S71.

108.THOMAS P, BELAZREG F, EMMER MC et HAZIF-THOMAS C.

Prise en charge thérapeutique, médicamenteuse et non médicamenteuse, des troubles de mémoire du sujet âgé.

Revue de Gériatrie 2000;25:767-776.

109. TOUCHON P.

Site de l'unité de neurologie comportementale et dégénérative de Montpellier[en ligne]. Dernière mise à jour le 02 mars 2001.[ref. du 8 novembre 2002]. Disponible sur le web : <<http://www.alzheimer-montpellier.org> >

110. TOUCHON J.

Alzheimer : le prix de l'âge.

Chir Dent Fr 2004 ;1149:29-33.

111. TOUCHON J et PORTET F.

Mild cognitive impairment : données de l'imagerie.

Rev Neurol 2002 ;158:10,5S21-5S29.

112. TRILLET M.

Les troubles de la mémoire.

In :BILL2J ET BILL2-TURC F, Neurogériatrie.

Paris:Solal,1992:129-135.

113. TUOKKO H, FRERICK R, GRAHAM J et al.

Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia.

Arch Neurol 2003;60:577-582.

114. TURNER RS.

Biomarkers Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: are we there yet?

Experimental Neurology 2003;183:7-10.

115. VAN DER FLIER WM, VAN DEN HEUVEL DM, WEVERLING-RIJNSBURGER AW et al.

Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage.

Neurology 2002;59:874-879.

116. VERCELLETTO M.

Mild cognitive impairment: le point sur le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et la notion de « mild cognitive impairment », à l'occasion de quelques communications présentées à l'AAN sur ce sujet.

Neurologies 2001;4:228-230.

117. VERNY M.

Portail francophone de neurologie sur le net. Démences et vieillissement cérébral [en ligne].

Dernière mise à jour : juillet 2000. [ref du 26/11/2003]. Disponible sur le web :

<<http://www.neurologies.net/pathologies/contenu/doss22051.html>>

118. WAND QS et ZHOU JN.

Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment.
Brain Research 2002;924:113-115.

119. WIMO A et WINBALD.
Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment.
Acta Neurol Scand 2003;107(suppl 179):94-99.

120. XU G, MEYER JS, THORNBY J et al.
Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes.
Int J Geriatr Psychiatry 2002;17:1077-1033.

121. ZETTERBERG H, WAHLUND LO et BLENNOW K.
Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease.
Neurosci Lett 2003;352:67-69.

122.
Etude Paquid, bilan des dix ans [en ligne]. Dernière mise à jour : novembre 2002. [Ref du 08/11/2002]. Disponible sur le web :
<<http://www.healthandage.net/html/min/paquidfr.content/page3.htm>>

123.
Site de l'unité de neurologie comportementale et dégénérative de Montpellier. Tests psychométriques [en ligne]. Dernière mise à jour novembre 2002 [Ref du 08/11/2002]. Disponible sur le web :
<<http://www.alzheimer-montpellier.org/tests.html>>

NOM : GROSSIN

PRENOM : BRUNO

Titre de thèse : La plainte mnésique du sujet âgé : à propos du concept de « Mild Cognitive Impairment ».

RESUME

De par son anatomie, sa biochimie et ses mécanismes d'action, l'étude de la mémoire permet d'appréhender une plainte récurrente en médecine générale chez le sujet âgé : la plainte mnésique. De l'oubli bénin de Kral en 1962 au concept de « Mild Cognitive Impairment » ou MCI de Petersen en 2001, l'idée d'une maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel s'est progressivement imposée. Les patients MCI sont à haut risque de conversion en maladie d'Alzheimer. Ainsi l'étude de marqueurs biologiques et/ou radiologiques précoces prédictifs est nécessaire. En dehors d'essais thérapeutiques en cours ayant pour but d'empêcher la conversion ou d'agir symptomatiquement, il n'y a actuellement aucun traitement envisageable. Les patients MCI nécessitent cependant un suivi médical, neuropsychologique et social annuel en raison du risque d'évolution en maladie d'Alzheimer.

MOTS-CLEFS

- Plainte mnésique
- Mild cognitive impairment
- MCI
- Maladie d'Alzheimer