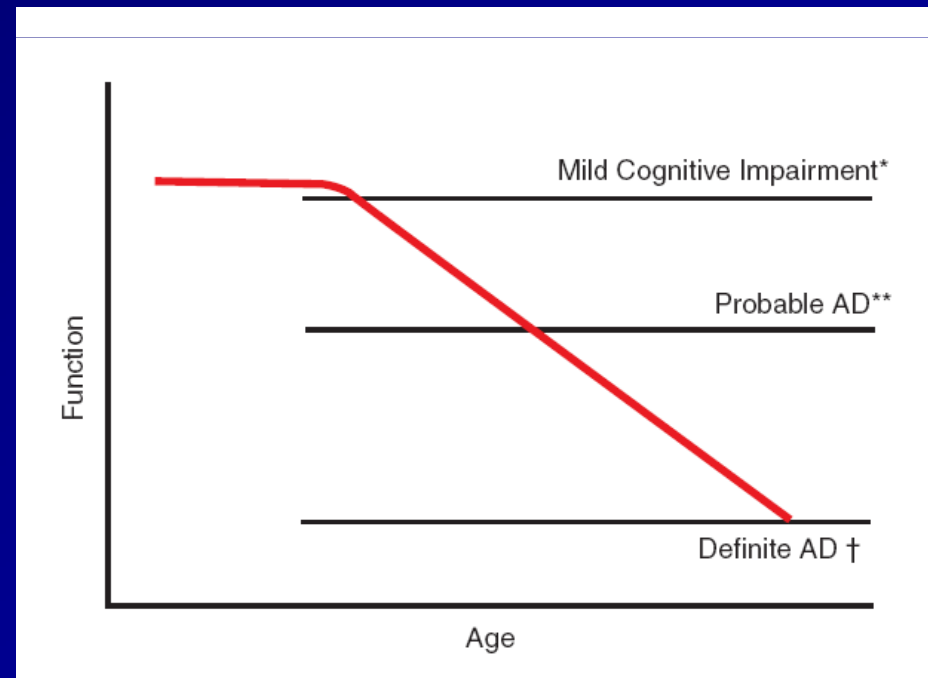


# Mild Cognitive Impairment

12/2006  
Ph Goas

# MCI et Alzheimer

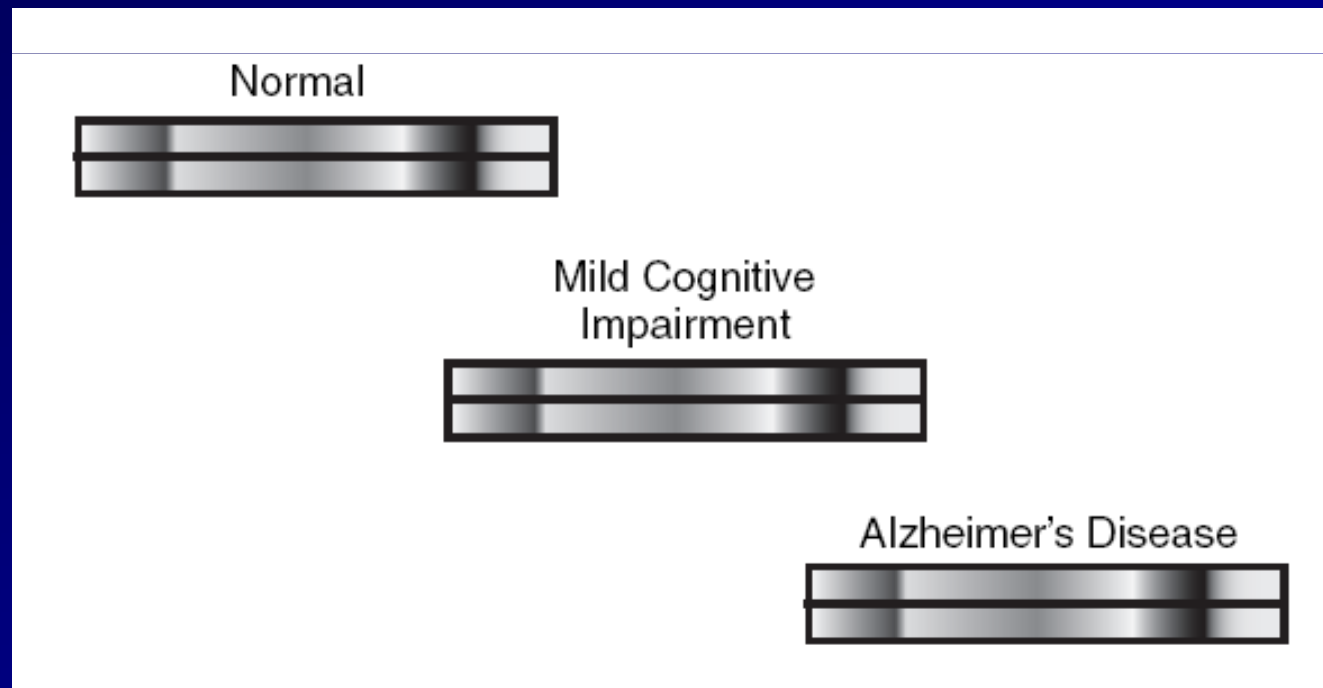
- DTA : histologie + syndrome démentiel
- Corrélations anatomocliniques bonnes
- DTA : phase préclinique
  - Précoce
  - Stable plusieurs années
  - Puis déclin se précipite
- Concept de MCI : construit pour identifier ces individus



# Place du Problème

- Différences entre vieillissement cognitif normal et stades très précoces démences
- Déclin cognitif léger mais anormal
- Référence à transition entre fonctions cognitives normales et maladie d'Alzheimer probable
- Concept de mild cognitive impairment (MCI)
- Diagnostic essentiellement basé sur l'utilisation de critères cliniques

- Etudes épidémiologiques : Taux élevé conversion MCI vers démence
- Chevauchement entre différents tableaux
- Distinction et transitions difficiles à objectiver



# Evolution de la Terminologie

- Oubli bénin lié à l'âge
  - Description initiale
  - variante de la normale
- Trouble mnésique lié âge (AAMI) / déclin cognitif lié âge (AACD)
  - Référence aux performances sujets âgés / sujets jeunes
  - Déclin normal lié à âge
- Trouble cognitif non démentiel (CIND)
  - 1997 « **canadian study of health and aging** »
  - Etat intermédiaire
  - Sévérité insuffisante / démence
  - Groupe hétérogène
  - Redéfini pour correspondre au cadre actuel de MCI
- Correspond à état pathologique # vieillissement normal.

# Définition

1. Plainte cognitive (entourage)
2. Mise en évidence déclin cognitif rapporté par le patient ou son entourage
3. Activités fonctionnelles globalement préservées ou altérées de façon minime
4. Non normal mais # critères diagnostic démence
5. Déficit cognitif objectif et/ou déclin dans le temps en tests

# Problème des définitions

- CDR
  - Echelle de sévérité pas de diagnostic
  - CDR 0,5 # MCI
  - CDR 0,5 : MCI ou DTA légère
- GDS
  - Non pas adaptée définition MCI
  - GDS 3 - 7 : niveaux détérioration cognitive
  - GDS 3 : MCI ou DTA légère

# Pertinence clinique

- Littérature : entité hétérogène
  - Critères diagnostics
  - Outils neuropsychologiques
  - Type de recrutement
  - Longueur du suivi
- Analyse combinée études et suivi : ↗ évolution vers DTA ou autres démence
- Certains patients restent stables ou s'améliorent
- Paquid : 40% de régression
- Si régression MCI : pas ↗ risque ultérieur

# Conversions

- 8 à 12%/an vs 1-2% pop générale
- 80% dans suivi 6-8 ans

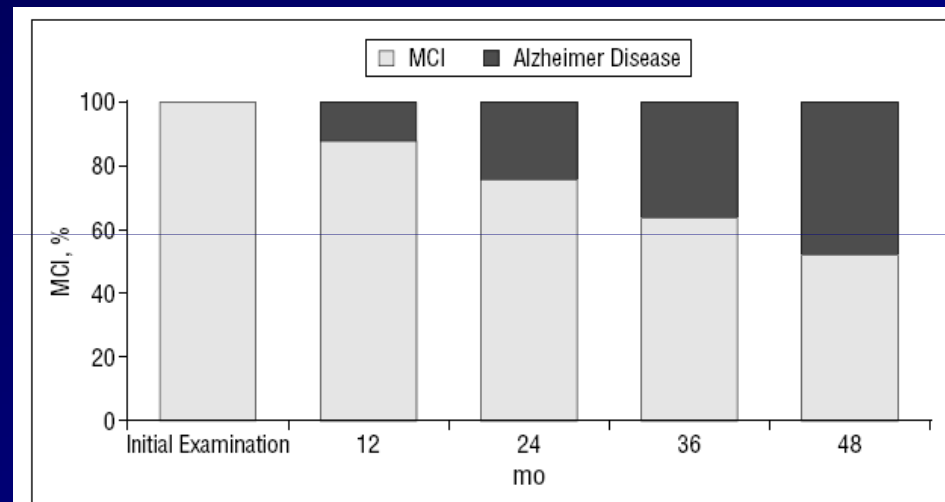
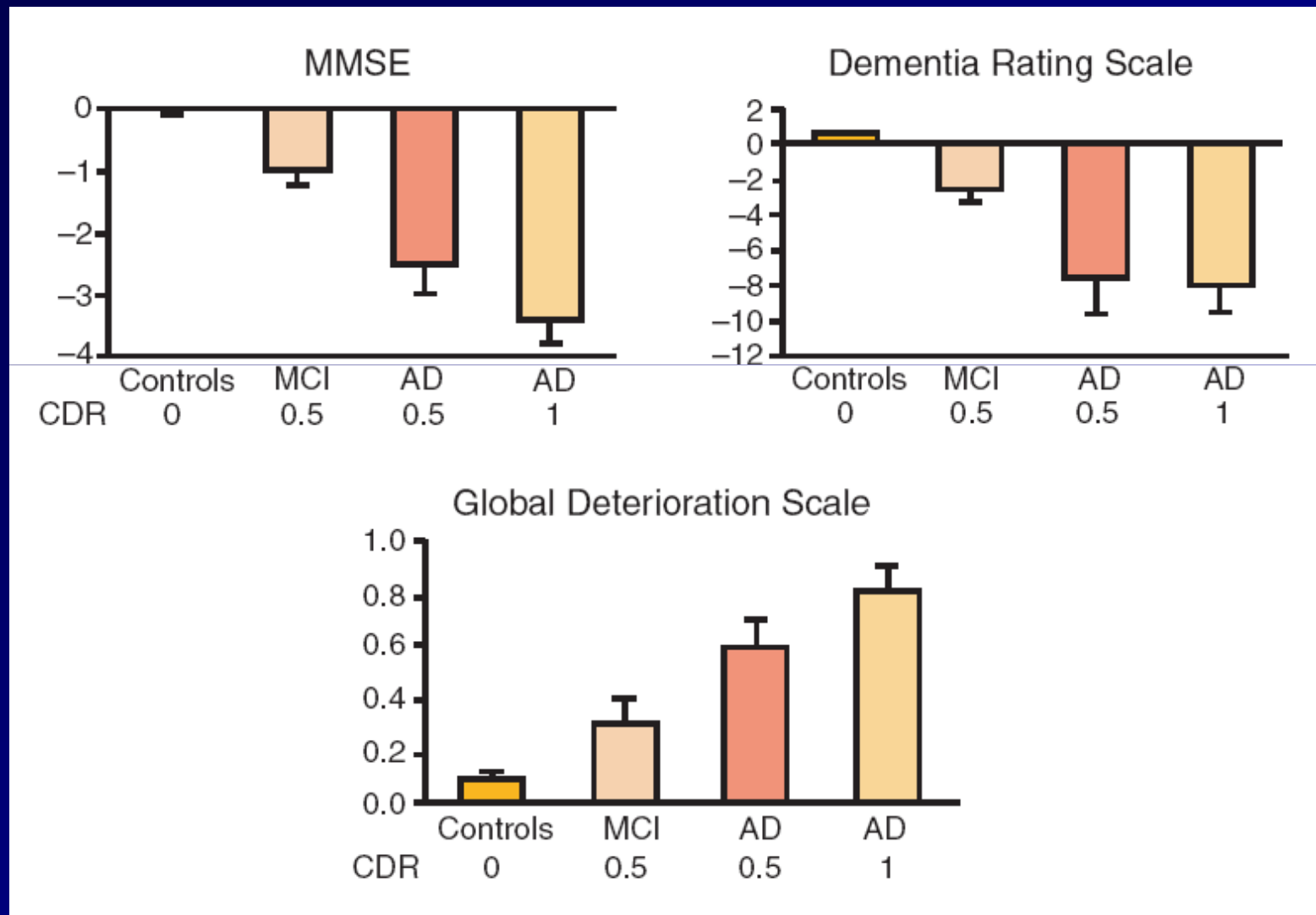


Figure 2. Annual rates of conversion from mild cognitive impairment (MCI) to dementia over 48 months.

- Performances mnésiques
- Importance déficit neuropsychologique initial
- Sympt. dépressifs précoces

# Vitesse de déclin cognitif



# Evaluation fonctionnelle

- Retentissement fonctionnel significatif :  
démence
- MCI
  - Fonctionnement global ADL et autonomie
  - Léger retentissement sur activités complexes vie quotidienne
  - Absence de critère strict de jugement degré de gêne fonctionnelle acceptable
  - Jugement clinique du praticien
- Validité diagnostic dépendante expérience du praticien et maîtrise instruments cliniques choisis

# Evaluation Neuropsychologique

- Large éventail de fonctions cognitives susceptible être affectées
- Mémoire, Attention, Langage, Visuospatiale, ~~fonctions~~ <sup>fonctions</sup> exécutives
- Absence test spécifiquement recommandé
- Absence cut-off net dans scores en tests

# Evaluation Neuropsychologique

- Moins bonnes performances globales
- Fonctions altérées et préservées ?
- Distinction MCI vs contrôles :
  1. Langage
  2. Fonctions exécutives
  3. Mémoire : Rappel différé +++
- Les + adaptés / Alzheimer et vasculaire

**Table 2** Proportion of subjects with results 1.5 SD below controls

Cognitive domain		Proportion of MCI 1.5 SD below controls
Speed and attention		40.2%
Learning and memory	→	48.2%
Visuospatial function		42.0%
Language	→	57.1%
Executive function	→	52.7%

MCI, mild cognitive impairment.

# Marqueurs Risque Evolutif

- Mémoire épisodique +++
  - Déficit apprentissage
  - Déficit de stockage
- Mémoire sémantique
- Mémoire de travail
- Ralentissement
  
- Nombre de domaines déficitaires
- Atteinte mnésique & apparition autres déficits  
= risque de progression rapide

# Evaluation Pratique

- Evaluation cognitive
- Evaluation fonctionnelle
- Raisonnement clinique superposable  
évaluation syndrome démentiel
- Recueil de l'histoire
- Examen de l'état cognitif
- **Il s'agit d'évaluer un syndrome clinique**

1<sup>o</sup>

- **Plainte mnésique ?**
- Du patient :  
Corrélée aux scores de dépression
- Avis entourage :  
Corrélées aux performances objectives

## 2<sup>o</sup>

- Déclin cognitif ?
- Historique / patient et proche
- Notion de modification performances
- Souvent difficile en l'absence d'évaluation cognitive antérieure

### 3<sup>o</sup>

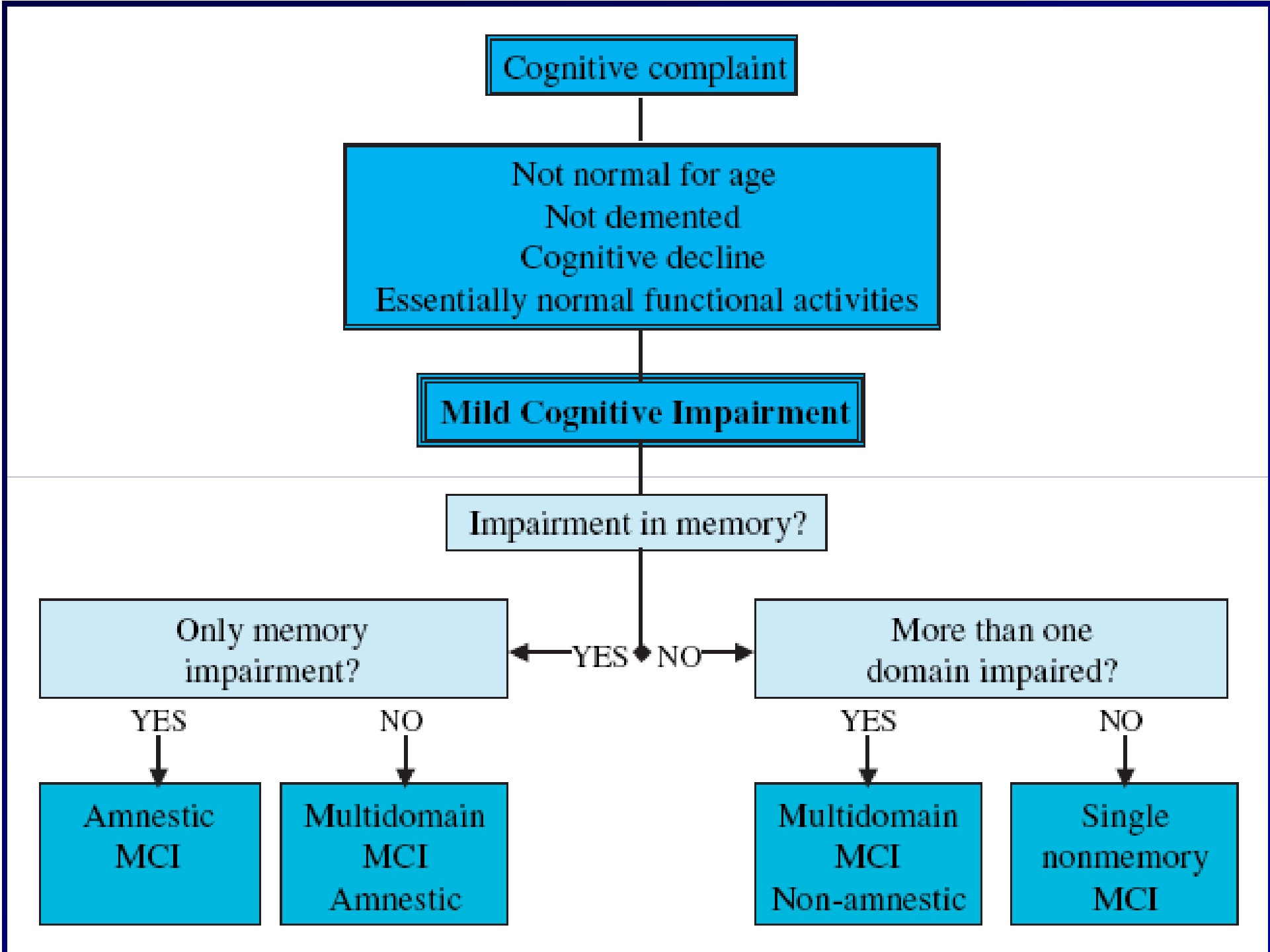
- **Déficit mnésique Objectif ?**
- En références à patients de même âge
- Recours à évaluation neuropsychologique
- Pas de consensus / tests de référence ou seuils critiques
- Habituellement : -1,5 DS
- Prise en compte niveau du patient
  - Pas de déficit dans 17% MCI (cut-off de -1,5 DS)
  - Meilleur niveau socio-éducatif (notion de réserve cognitive)
- Jugement clinique global +++
- Rapport avec plainte et déclin +++

## 4<sup>o</sup>

- **Retentissement suffisant / démence ?**
- Fonctionnement global et autonomie préservées
- Quelques difficultés activités complexes
- Jugement clinique
- Sujets âgés / comorbidité
- Handicaps d'origines non cognitive
- Définition et Limites vieillissement cognitif normal ?
- Distinguer vieillissement normal vs MCI 😞
- Distinguer DTA vs MCI 😊

## 5<sup>o</sup>

- Préciser le type de MCI
- Groupe hétérogène
- Peut être subdivisé cliniquement
- Classification en 3 sous-types / évaluation neuropsychologique :
  - Amnésique : a-MCI
  - Multi domaines : md-MCI
    - md-MCI avec atteinte mnésique
    - md-MCI sans atteinte mnésique
  - Unimodal non mnésique (moins fréquent)



## Table 1 Criteria for amnesic mild cognitive impairment (a-MCI)

---

Memory complaint usually corroborated by an informant

Objective memory impairment for age

Essentially preserved general cognitive function

Largely intact functional activities

Not demented

---

# Sous-types de MCI

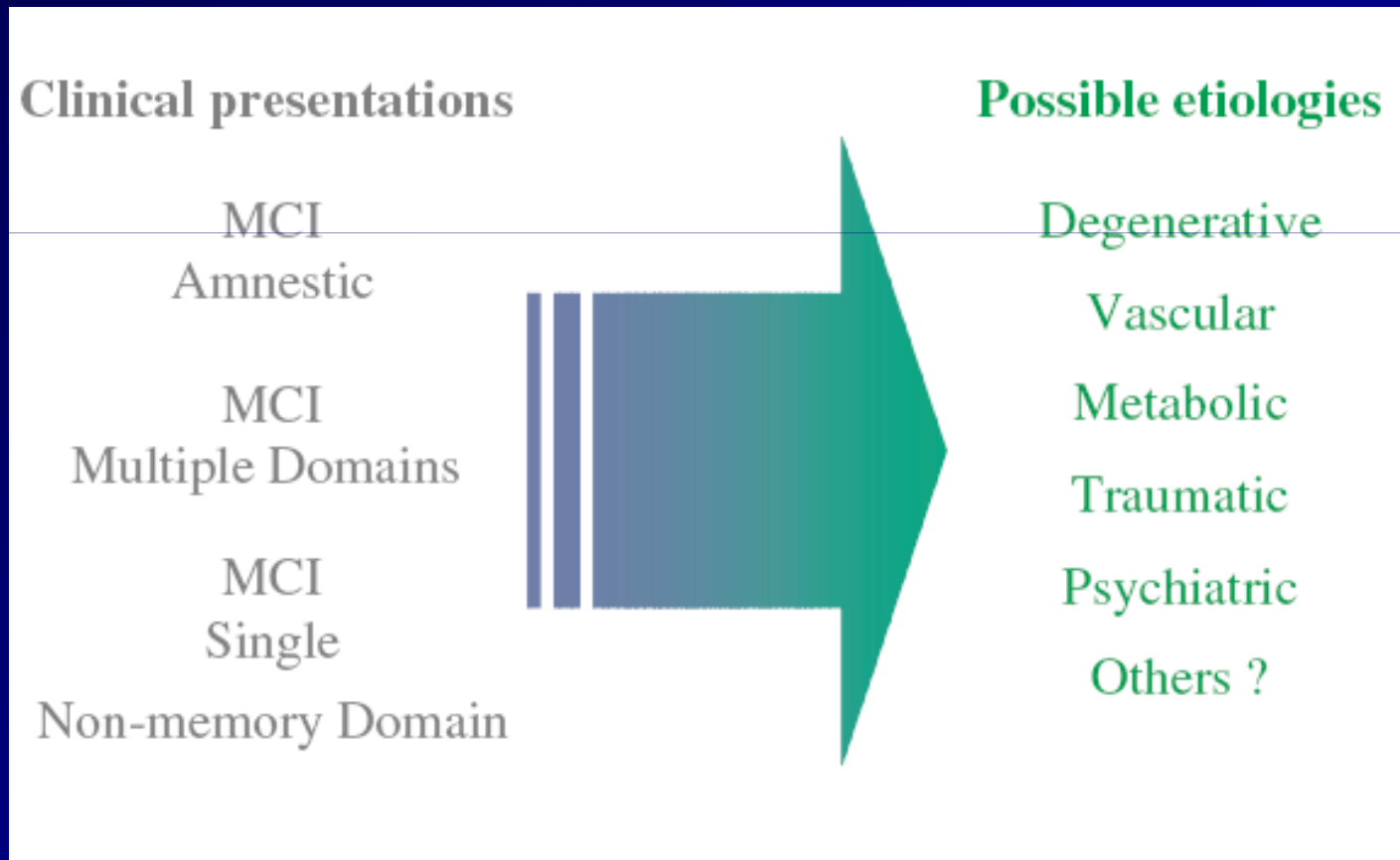
- Prévalence globale 20-22%
  - 19% avant 75 ans
  - 29% après 85 ans
- a-MCI 2 %
- md-MCI 65 %
- na-MCI 17 %
- 17% pas de déficit cognitif ( $-1,5$  DS)
- Evolutions et Etiologies différentes

# Risque de Conversion

- md-MCI >> unimodal même a-MCI
- Paquid :
  - Md-MCI : 11,4% / an
  - A-MCI : 3,4%
- Domaines cognitifs à risque :
  - Mémoire épisodique
  - Fonctions exécutives
  - Rapidité
- Domaines les plus sensibles au vieillissement

# Etiologies

- syndromes cliniques = multiples étiologies



# Etiologies

- Classification clinique
- Causes possibles déterminées selon regroupements syndromiques = démences
- A-MCI amnésique
  - Alzheimer
  - Dépression
- MCI non amnésique
  - Démence non Alzheimer (DCL, DFT)

Aetiology

Degenerative

Vascular

Psychiatric

Trauma

MCI  
Amnestic

AD

Depr

MCI + Amn  
Multiple  
Domain  
– Amn

AD

VaD

Depr

DLB

VaD

MCI single  
Nonmemory  
Domain

FTD

DLB

# Explorations Paracliniques

- Diagnostic surtout clinique
- Combinaison
  - Evaluation neuropsychologique
  - Imagerie morphologique
  - Imagerie fonctionnelle
  - Marqueurs biologiques ?
- Identifier causes spécifiques et curables (HPN, HSD, tumeurs...)
- Prédiction risque démence
- Mesure progression d'une maladie dégénérative

# Scanner

- Atrophie hippocampique ?
- Hypodensités substance blanche ?
- 37% des MCI
- Hommes
- Relativement âgés
- Non lié FdR vasculaire (HTA)
- Non lié anomalies examen neurologique
- Non corrélées sévérité déficit cognitif

# IRM

- Atrophie hippocampique (AH) non constante
- Niveau AH et entorhinale corrélée avec risque de transition vers DTA
- AH mauvais marqueur différentiel DTA / DFT
- Atrophie cortex entorhinal précède AH
- Marqueur précoce ; sujets normaux  $\Rightarrow$  MCI ?
- a-MCI : atrophie Entorhinale Gauche + pariétale inférieure.
- md-MCI : atrophie frontobasale + temporale supérieure et moyenne

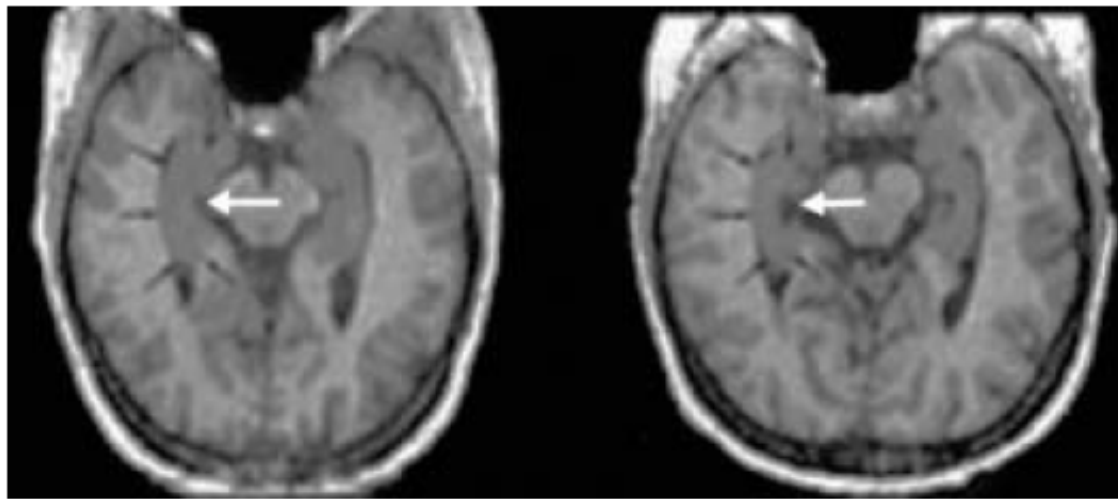


Fig. 2 Arrow highlights the body of the hippocampus. Image on right is from a patient with atrophy.

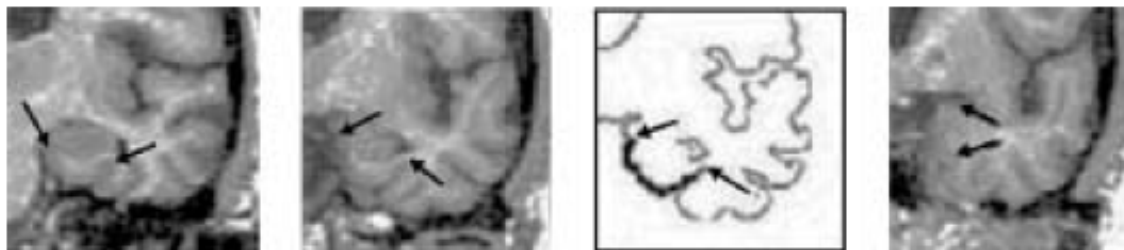


Fig. 3 Arrows mark the entorhinal cortex on MRI.

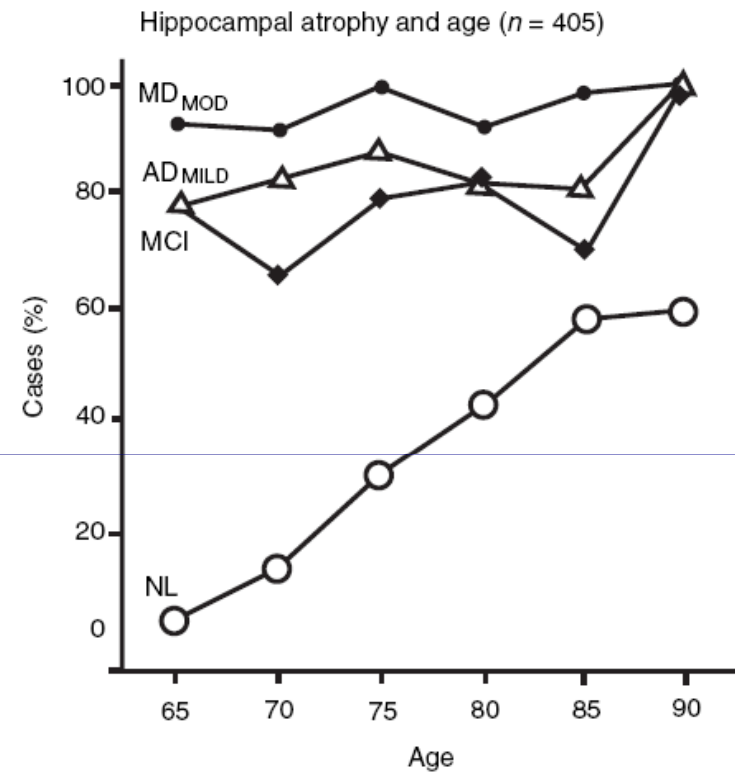


Fig. 1 Frequency of hippocampal atrophy as a function of age and diagnostic category.

# Hypersignaux substance blanche

- Considérés comme marqueurs patho petits vaisseaux
- Associés diabète, HTA, ATCD AVC

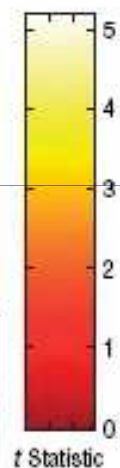
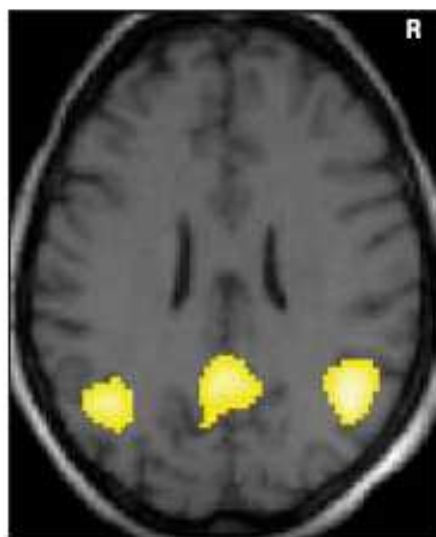
## MCI

- Atrophie hippocampique marquée
- Si importants hypersignaux SB
  - Troubles mémoire épisodique similaires
  - + troubles mémoire de travail
  - + troubles contrôle attentionnel

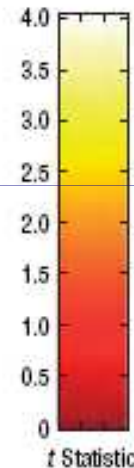
# SPECT - PET

- Réductions débits sanguins régionaux SPECT
- Réductions métabolisme glucidique FDGH-PET
- Facteur prédictif risque DTA ?
- a-MCI évoluant vers DTA :
  - Moins bonnes performances en rappel différé
  - Hypométabolisme bilatéral pariétal inférieur, cingulaire postérieur et temporal médial
- a-MCi qui restent stables :
  - meilleures performances en rappel libre différé
  - Hypométabolisme frontal dorsolatéral

**A** aMCI Converters



**B** aMCI Nonconverters



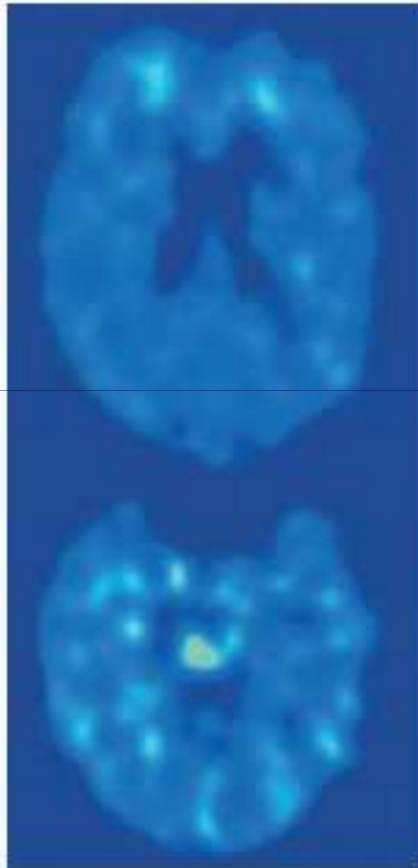
**Figure 3.** Pattern of low positron emission tomography with fluodeoxyglucose F 18 uptake in subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), superimposed on a standardized magnetic resonance imaging brain template. A, The aMCI converters show bilateral hypometabolism in the inferior parietal and posterior cingulate cortex, right hippocampus, and left parahippocampal gyrus. B, The aMCI nonconverters show hypometabolic areas in the dorsolateral frontal cortex. R indicates right.

# PET scan PIB et FDDNP

- Tropisme assez spécifique plaques et DNF
- Différencier sujets indemnes, MCI, DTA ?
- Degré fixation régions temporales, pariétales, cingulaires postérieures et frontales

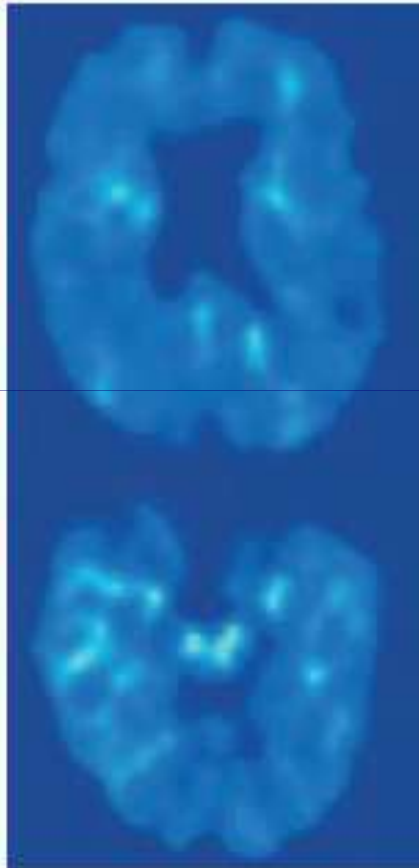
FDDNP

Control



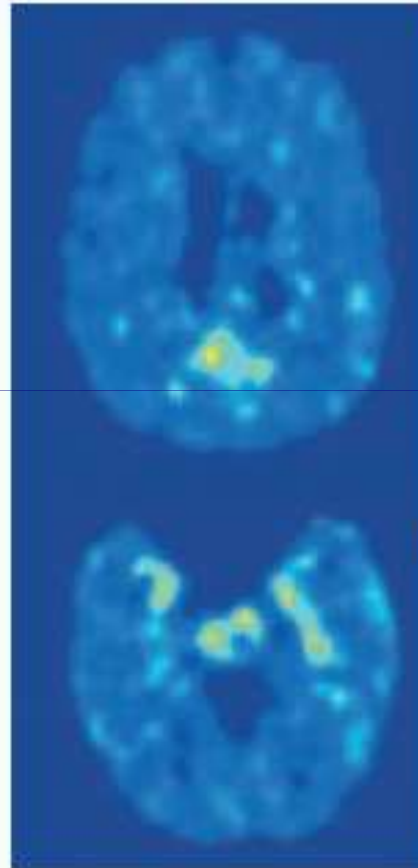
Baseline

Control



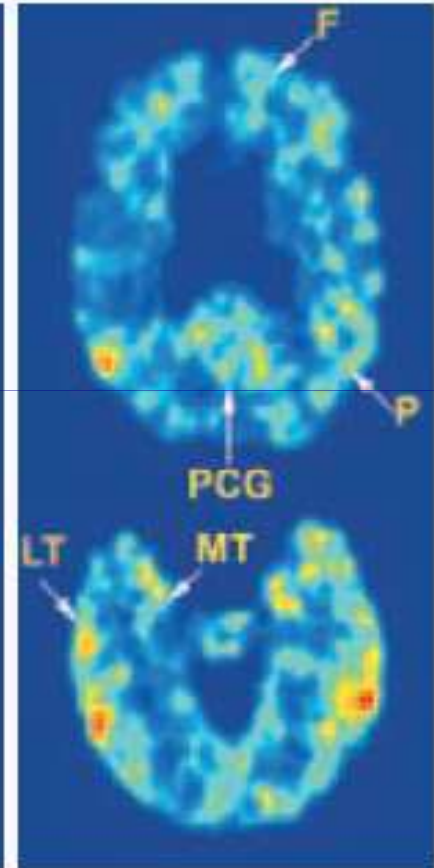
Follow-up

Mild Cognitive Impairment



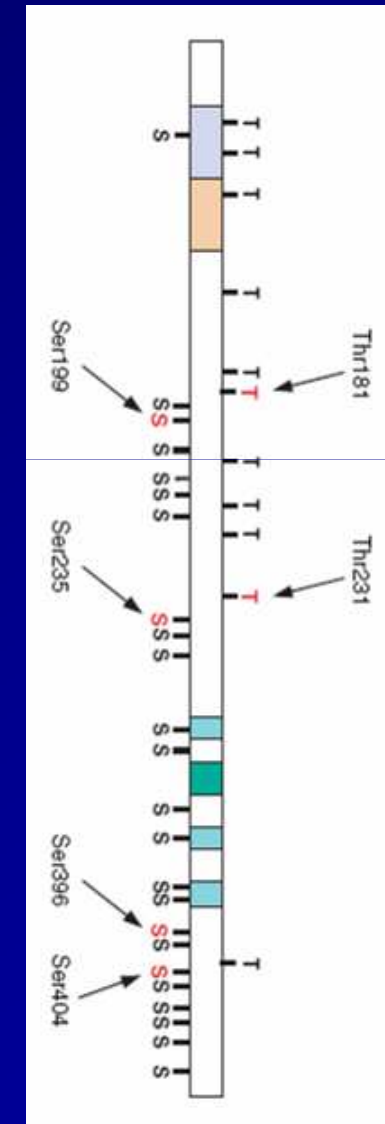
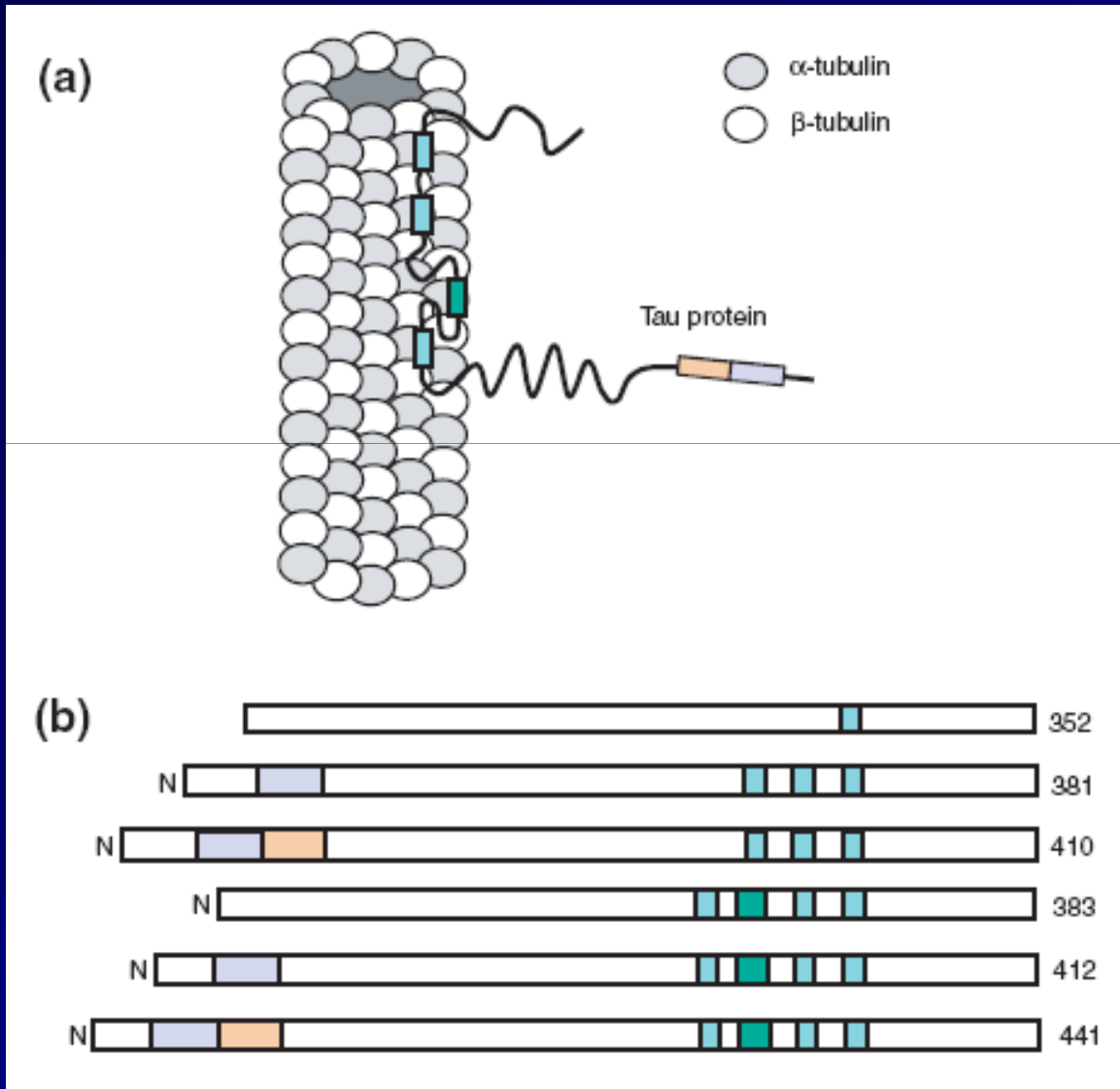
Baseline

Alzheimer's Disease



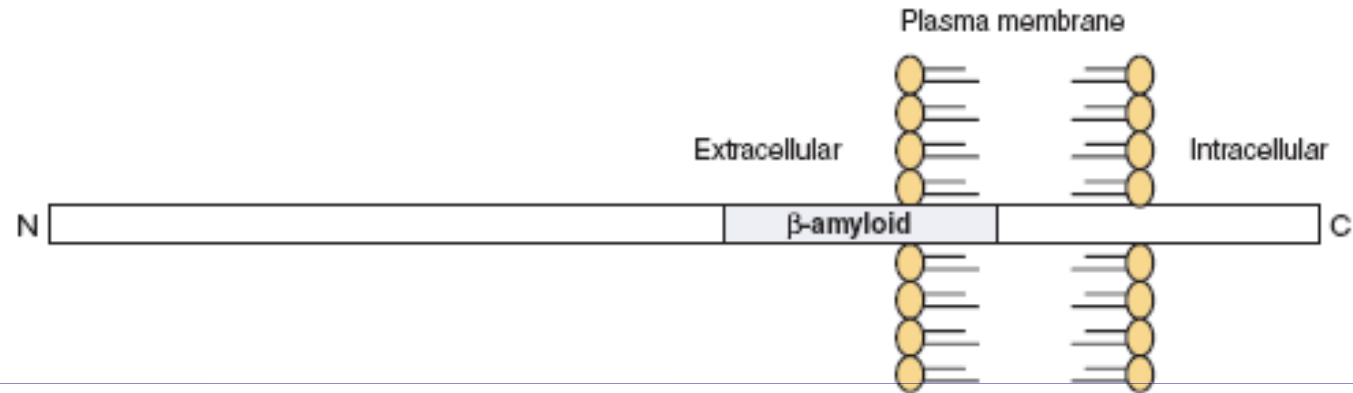
Follow-up

# Marqueurs / Protéine tau

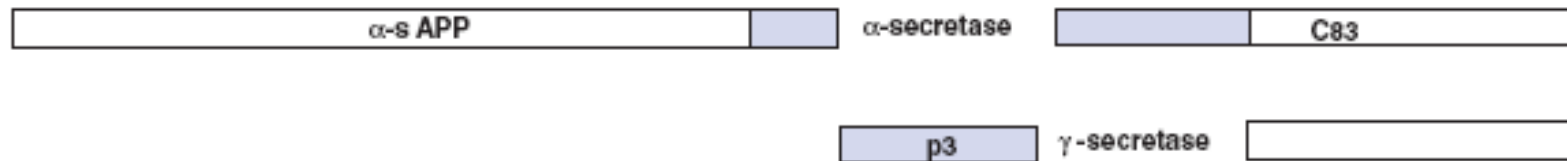


# Marqueurs / A $\beta$

(a)



(b)



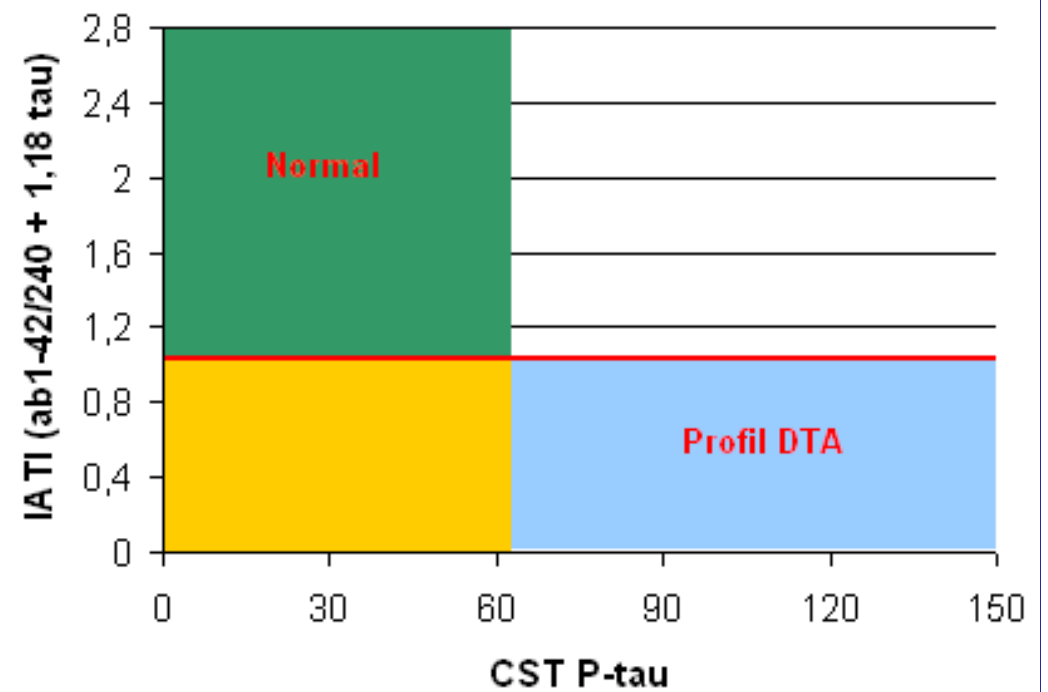
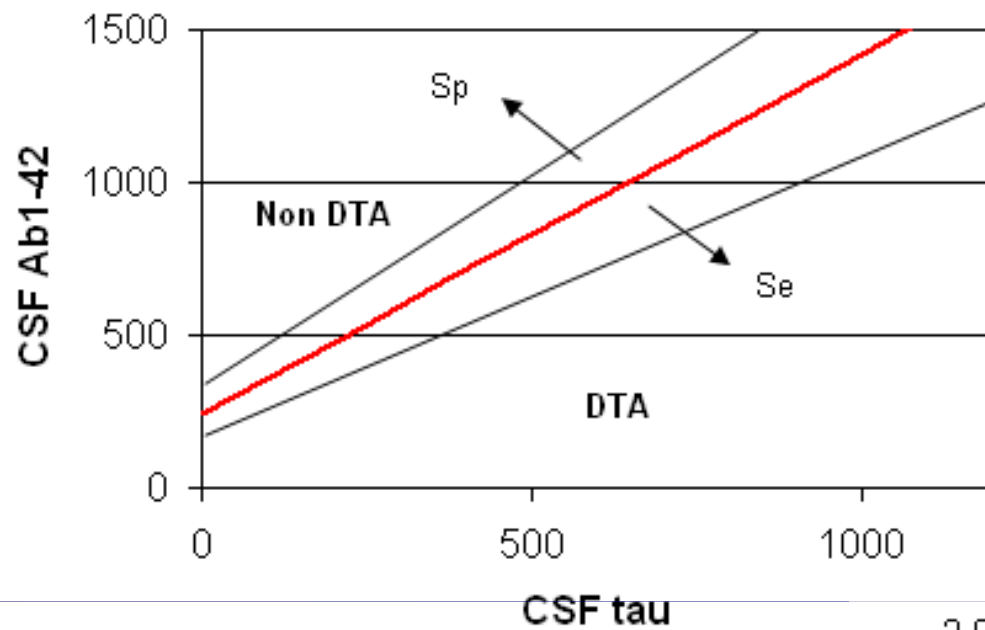
(c)



# Marqueurs Biologiques

- LCR : total tau, phospho tau et A $\beta$ 42
- Alzheimer:  $\uparrow$  T- $\tau$  et P- $\tau$ ,  $\downarrow$  A $\beta$ 42
- Marqueurs sensibles
- Différencier DTA précoces de :
  - sujets âgés normaux
  - Dépressifs
  - démence alcoolique
  - démence parkinsonienne
- Spécificité moins bonne pour DFT, DCL, DV
- A $\beta$ 42 peut être  $\downarrow$  LCR sujets âgés normaux

$$\text{CSF Ab1-42} = 240 + 1,18 \text{ CSf tau}$$



# LCR dans MCI

- Précocement positif dans DTA
- $\uparrow$  T- $\tau$  et  $\downarrow$  A $\beta$ 42 chez 90 % MCI qui évoluer vers DTA
- $\uparrow$  P- $\tau$
- Etudes longitudinales nécessaires
- Procédure invasive et manque de données normatives
- Sensibilité environ 85-90%
- Spécificité moindre (DCL, DFT)
  
- Utile en conjonction avec données cliniques, SPECT et IRM (analogie avec IDM : clinique + ECG + troponine)

# Génétique

- MCI = entité complexe et hétérogène
- Pas de gène majeur connu impliqué
- Pathologie sous tendant MCI (vasculaire...) / participation génétique / différents gènes impliqués
- Mutations APP, Préséniline 1 et 2, tau, PRNP et  $\alpha$ synucléine : sujets jeunes en cas de terrain familial
  
- Allèle  $\epsilon 4$  de APOE associé risque transformation +++
- Données insuffisantes pour le recommander en pratique
- Fiable seulement associé à réalisation tests mnésiques

# Prise en charge

- dépistage de masse pas recommandé en l'absence d'outils suffisamment spécifiques et sensibles

# En pratique médicale générale

- Prêter attention à plainte mnésique
- vérifier détérioration cognitive par anamnèse soignée
- Dépister causes curables (hypothyroïdie, anémie, effets secondaires de médicaments, troubles psychiatriques, carence en B12 ou folates)
- Dépister FdR : diabète, hypercholestérolémie, HTA
- Mise en place suivi :
  - FdR vasculaire et dépression = FdR démence
  - Possibles signes précurseurs démences
  - Objectiver la détérioration
- En cas de troubles persistants : bilan approfondi

# Pour le médecin spécialiste

- Examen clinique
- Examen neuropsychologique
- Classification syndromique
- Explorations complémentaires :
  - Biologie
  - TDM, IRM
  - SPECT
  - +/- PET et LCR
- Mise en place d'un suivi

# Traitements

- Etudes épidémiologiques : réduction risque démence chez patients recevant antiHTA et hypolipémiant
- Données essais cliniques manquent
- Intervention par conseils hygiène de vie
- Prévention primaire et prise en charge des facteurs de risque modifiables
- Pas de preuve concernant effet et tolérance traitements symptomatiques DTA

