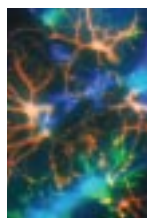


> Avant la démence, la maladie d'Alzheimer est déjà à l'œuvre dans le cerveau. Les données neuropathologiques et biochimiques récentes indiquent que les lésions neuronales intéressent, aux stades pré-démenciels, les structures temporales internes (formation hippocampique, gyrus para-hippocampique, cortex entorhinal) dont on connaît le rôle dans la mémorisation à long terme. Il est donc possible de suspecter la présence de la maladie cliniquement très tôt, bien avant la démence, grâce à des outils neuropsychologiques spécifiques (tests de mémoire permettant de contrôler l'enregistrement de l'information et d'en faciliter la récupération par l'utilisation d'indices sémantiques). La confirmation du diagnostic sera peut-être bientôt possible grâce à la neuro-imagerie (IRM morphologique ou fonctionnelle) et à l'usage de biomarqueurs spécifiques (mesure combinée des concentrations de peptide β -amyloïde 1-42 et de protéine tau du LCR). Une telle éventualité aura pour conséquences d'éclater le concept de *mild cognitive impairment* (MCI) en raison même de son hétérogénéité limitante. Il sera alors possible de faire des études concernant l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer, ses facteurs de risque et l'efficacité de nouveaux médicaments, actuellement en cours de développement, qui pourraient agir sur le processus pathologique lui-même. <

Avant la démence... ou les limites du concept de trouble cognitif léger (MCI : *mild cognitive impairment*)

Bruno Dubois, Rogério Beato, Michel Kalafat



Fédération de Neurologie et
Inserm E 007,
Centre de Neuropsychologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
47, boulevard de l'Hôpital,
75013 Paris, France.
b.dubois@psl.ap-hop-paris.fr

et psycho-comportementaux qui définissent la démence. Mais la maladie d'Alzheimer a débuté bien avant, peut-être plus de 20 ans avant [2]. On en connaît maintenant l'histoire naturelle. Il y a d'abord une phase asymptomatique au cours de laquelle les lésions s'installent à bas bruit, en raison de mécanismes de compensation neuronale tels que l'hyperactivité des neurones restants et l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques. Lorsque ces capacités de compensation sont dépassées, les symptômes apparaissent. Cette phase symptomatique évolue elle-même à bas bruit pendant plusieurs mois voire plusieurs années. C'est cette phase qui nous intéresse ici : il y a des symptômes, mais ils ne sont pas suffisants pour définir la démence. Pour des raisons principalement réglementaires d'autorisation de mise sur le marché de médicament, on ne reconnaît pas aujourd'hui d'existence à cette phase de la maladie d'Alzheimer qui précède la démence. En effet, le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne doit être porté que chez un patient dit « dément », c'est-à-dire chez un patient qui a perdu son autonomie [3]. Le spectre des troubles cognitifs se trouve donc interrompu en son milieu, entre, à une extrémité, les troubles cognitifs associés à l'âge (qui se sont successivement appelés : oubli bénin de l'âge [4] ; *age associated memory impairment* - AAMI [5] ; *age associated cognitive decline* - AACD [6] et *age related cognitive decline* - ARCD [7]) et à l'autre l'extrémité, les troubles cognitifs démentiels, quelle qu'en soit l'étiologie : vasculaire, dégénérative...

Faut-il le rappeler, la démence est un syndrome et la maladie d'Alzheimer une maladie. Cette maladie est déjà bien évoluée lorsqu'elle atteint le seuil de la démence. Ce n'est en effet qu'au 7^e des 10 stades de Delacourte *et al.* [1] que les lésions de dégénérescence neurofibrillaire, jusque-là confinées aux régions interne et antérieure du lobe temporal, vont envahir le néocortex associatif pariéto-temporo-occipital et frontal. Cette extension rend compte de l'apparition tardive des signes cognitifs



C'est pour combler ce vide que Flicker *et al.* [8] puis l'équipe de la Mayo Clinic [9] ont proposé de désigner par le terme de *mild cognitive impairment* (MCI) l'état cognitif séparant les troubles cognitifs liés à l'âge et ceux liés à la démence (critères du MCI, *Tableau 1*). L'intérêt du concept de MCI est donc d'attirer l'attention sur l'existence de troubles cognitifs pré-démenciels et de mobiliser ainsi la réflexion autour de la nature des maladies responsables. Ce concept a une indiscutable pertinence clinique car le nombre de patients non déments se plaignant de leur mémoire et ayant une baisse objective de leur performance en tests est de plus en plus important au sein des consultations de mémoire.

Il n'empêche que le concept de MCI, tel qu'il a été défini par Petersen et son équipe, pose un certain nombre de problèmes. Certains sont d'importance mineure et pourraient être facilement résolus. Nombre de patients MCI ont, en fait, des difficultés réelles dans les activités complexes de vie quotidienne, ce qui n'est pas pris en compte dans les critères diagnostiques (*Tableau 1*). Les tests neuropsychologiques et les scores requis pour le diagnostic de MCI ne sont pas précisés. Il en découle que des études conduites par des équipes différentes, utilisant pourtant les mêmes critères, aboutissent à des résultats divergents concernant, en particulier, le nombre de patients qui se convertissent dans des études de suivi [10, 11]. Une meilleure caractérisation du syndrome et une application plus stricte des critères faciliteraient certainement l'identification et l'étude des maladies concernées. Mais la critique principale tient au concept lui-même et à ce qu'il recouvre. Le MCI est aujourd'hui un syndrome aux limites floues, regroupant des entités pathologiques variées qui ont en commun certains critères, indépendamment de leur étiologie. Cette hétérogénéité de fait (contenue dans la définition même du syndrome) nous semble un facteur limitant pour trois raisons principales : (1) elle ne permet pas de définir des critères diagnostiques trop précis car ceux-ci doivent rester relativement vagues pour englober des affections de nature variée ; (2) elle ne permet pas de prédire une évolution spécifique pour un patient MCI donné ; (3) elle ne permet pas une approche thérapeutique spécifique. Si le concept de MCI peut être utile pour des enquêtes épidémiologiques sur de grandes populations ou chez des patients âgés pour lesquels la polyopathie peut rendre difficile l'identification d'une seule affection responsable, son utilité semble moins évidente en neurologie. Il est plus important, pour un patient donné, de diagnostiquer la maladie responsable du syndrome que le syndrome lui-même. Diagnostiquer la fièvre chez un patient qui a une élévation de la température corporelle n'a que peu d'utilité. En identifier la cause (par exemple une

angine ou une méningite...) est en revanche essentiel en raison des implications pronostiques et thérapeutiques. Cette démarche a déjà été réalisée dans le cadre du syndrome démentiel. En effet, on ne s'arrête plus aujourd'hui au diagnostic de démence mais on cherche à en identifier la maladie responsable (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale...) car le pronostic et le traitement en sont différents. Il s'agit d'un progrès indiscutable dans la prise en charge des patients.

Il est dommage de ne pas proposer la même approche pour les patients ayant des troubles cognitifs légers, et de ne pas chercher à identifier l'affection qui en est responsable. L'argument selon lequel cette identification précoce est impossible, n'apparaît pas fondé dans la grande majorité des cas. Nous savons reconnaître une dégénérescence fronto-temporale bien avant le stade de démence, devant un syndrome dyséxécutif progressif associé à des troubles du comportement à type d'apathie ou de désinhibition [12]. Il en est de même pour une aphasie ou une apraxie progressive où la démence est particulièrement tardive [13, 14] ; pour une maladie des corps de Lewy où l'association d'hallucinations précoces, de fluctuations cognitives et de signes extrapyramidaux permet, là encore, d'en évoquer le diagnostic très tôt, bien avant la démence [15]. Les troubles cognitifs, même légers, sont facilement rapportés à une pathologie cérébro-vasculaire par l'imagerie (scanner ou IRM cérébrale). Même la maladie d'Alzheimer peut être aujourd'hui identifiée au stade pré-démenciel [16]. Certes, il n'y a pas de biomarqueur dont la fiabilité soit de 100 %, même si des études récentes indiqueraient que la mesure combinée des concentrations de peptide β -amyloïde 1-42 et de protéine tau du LCR facilite l'identification de la maladie d'Alzheimer [17] et ce, même à un stade prédémenciel [18]. Des recherches en cours laissent espérer la mise au point d'un diagnostic biologique efficace dans les années futures [19]. Quant au phénotype $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, s'il est associé à une augmentation du taux de conversion des patients MCI en maladie d'Alzheimer [20], il n'indique en fait qu'un degré de susceptibilité, un facteur de risque, mais il n'est en aucun cas un marqueur du diagnostic. Il faut aussi tenir compte des progrès de la neuro-imagerie. Plusieurs études, ces dernières années, se sont attachées à examiner la valeur prédictive de l'imagerie par résonance magnétique morphologique ou fonctionnelle pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer chez des sujets à risque. Jack *et al.* [21] et Visser *et al.* [22] ont ainsi montré que la morphométrie des formations hippocampiques ou du cortex entorhinal permettait d'identifier, parmi les patients MCI, ceux qui avaient le risque d'évoluer vers une maladie d'Alzheimer. De même, Small *et al.* [23] ont identifié, chez les patients à risque, un profil d'activation en IRM

• Plainte mnésique rapportée par le patient ou la famille
• Activités de vie quotidienne normales
• Fonctionnement cognitif global normal
• Troubles de la mémoire ou dans un autre domaine cognitif, objectivés par un score inférieur (1,5 - 2,0 DS) à la moyenne pour l'âge
• Score de CDR de 0,5
• Absence de démence

Tableau 1. Critères du mild cognitive impairment selon Smith, Petersen *et al.* (1996). DS : déviation standard.



fonctionnelle, au cours d'une tâche de reconnaissance de visages, comparable à celui de patients ayant une maladie d'Alzheimer déclarée. Ces techniques sont prometteuses, même si elles n'autorisent pas encore à faire le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel avec certitude chez un sujet donné, compte tenu d'un certain degré de chevauchement avec des sujets témoins de même âge. Un apport non négligeable de tous ces travaux de neuro-imagerie est d'avoir souligné la précocité de l'atteinte des structures temporales internes (formation hippocampique, gyrus para-hippocampique, cortex entorhinal) au cours de la maladie d'Alzheimer. Quand on connaît le rôle de ces structures dans la mémorisation à long terme, on peut s'attendre à ce que le déficit de mémoire épisodique apparaisse très précocement au cours de la maladie. C'est précisément le cas puisqu'un déficit en rappel libre est observé plusieurs années avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer [24-26]. C'est la raison pour laquelle la neuropsychologie est aujourd'hui l'approche qui permet le mieux d'identifier ces patients, si l'on prend soin d'utiliser des tests de mémoire qui permettent d'écartier les autres causes d'un trouble du rappel : dépression, prise de médicaments voire vieillissement... En effet, un déficit dans le rappel différé, par exemple d'une liste de mots, peut résulter d'au moins trois mécanismes différents (Tableau II). Il peut s'agir tout d'abord d'un mauvais enregistrement de la liste, lié à un trouble de l'attention, comme on peut le voir chez des patients déprimés ou lors de la prise de certains médicaments (benzodiazépines, anticholinergiques) ; il peut s'agir aussi d'un trouble de

la mise en mémoire de la liste, lié à une atteinte lésionnelle du circuit de Papez et notamment des formations hippocampiques, comme on le voit au cours de la maladie d'Alzheimer ; il peut s'agir, enfin, d'un trouble de la récupération des informations, pourtant bien enregistrées et stockées, lié à une difficulté d'activation des stratégies de recherche en mémoire comme on peut le voir au cours du vieillissement normal ou de certaines démences fronto-temporales ou sous-cortico-frontales. Le recours à des tests simples, qui permettent de contrôler que l'information a bien été enregistrée et aussi d'en faciliter la récupération par l'utilisation d'indices sémantiques, offre la possibilité de mettre en évidence un trouble du rappel libre spécifiquement lié à une altération des circuits de la mémoire. En utilisant un tel test chez les patients atteints de démence de type Alzheimer, Tounsi *et al.* [27] ont pu définir un profil mnésique spécifique de l'affection appelé « syndrome amnésique de type hippocampique ». Il se caractérise par : (1) un rappel libre effondré ; (2) une aide très partielle de l'indigage ; et (3) de nombreuses intrusions. Qui plus est, ce profil mnésique est non seulement spécifique, mais il est en encore très précoce, puisqu'il était observé chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel, dont le MMS était \geq à 26. La contribution respective des marqueurs biologiques, des tests neuropsychologiques (et notamment les épreuves de mémoire épisodique verbale) et des données de la neuro-imagerie morphologique ou fonctionnelle est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude nationale (étude Pré-Al) [28] qui devrait apporter des réponses concernant les meilleurs critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel.

Il semble donc possible d'identifier la maladie d'Alzheimer avant la démence. Si tel est le cas, la justification du cadre MCI paraît moins fondée. Quel est, en effet, l'intérêt de maintenir ce concept de MCI s'il est possible d'identifier avec efficacité la population qui en est la plus importante, à savoir la maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel ? Identifier la maladie d'Alzheimer à ce stade aurait des conséquences importantes compte tenu : (1) de sa fréquence : selon certaines études, jusqu'à 80 % des MCI évoluent vers une maladie d'Alzheimer ; (2) des implications thérapeutiques qui en découlent : il serait alors possible d'étudier l'efficacité de médicaments visant à ralentir l'évolution de la maladie ; (3) de la possibilité d'analyser de façon prospective l'influence de facteurs de risque ou de facteurs protecteurs à un stade de la maladie où ils peuvent être plus facilement étudiés ; (4) de la possibilité de définir les différents profils évolutifs, par des études de suivi au long cours. Ces approches sont encore impossibles aujourd'hui.

1. Le codage

Il est perturbé lors des troubles attentionnels, comme ce peut être le cas au cours de :

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

2. La consolidation

Elle est perturbée à la suite des lésions notamment de l'hippocampe, comme ce peut être le cas au cours de :

- des encéphalites : limbique, herpes simplex, etc.
- la maladie d'Alzheimer

3. La récupération

Elle est perturbée en cas de dysfonctionnement frontal, comme ce peut être le cas au cours de :

- la démence fronto-temporale
- la démence sous-cortico-frontale
- la dépression
- voire le vieillissement normal

Tableau II. Les trois étapes mnésiques dont la perturbation peut être à l'origine d'un déficit de rappel libre.

d'hui en raison de l'hétérogénéité du MCI. Il est donc temps de décider ce que nous voulons faire de ce concept :

- soit un syndrome comprenant plusieurs étiologies distinctes, dont la maladie d'Alzheimer ;
 - soit un cadre permettant l'identification très précoce de la maladie d'Alzheimer avant le stade pré-démontiel. C'est notre façon d'envisager aujourd'hui ce concept, que nous avons proposé de faire évoluer vers celui de maladie d'Alzheimer pré-démontielle [29]. Si l'on souhaite malgré tout garder le terme de MCI, il faudrait alors définir un *mild cognitive impairment* de type Alzheimer (*MCI of the Alzheimer type*) dont les critères diagnostiques pourraient être :
- une plainte mnésique, corroborée par l'entourage ;
 - des troubles d'installation progressive ;
 - des activités de la vie quotidienne normales ou légèrement perturbées pour les activités complexes ;
 - un syndrome amnésique de type hippocampique caractérisé par un rappel libre effondré, une aide partielle de l'indication et des intrusions ;
 - l'absence de démence ;
 - avec un critère facultatif (à évaluer) : la mise en évidence d'une atrophie des structures temporales internes par neuro-imagerie. ♦

SUMMARY

Mild cognitive impairment : concept and limitations

Preceding overt dementia, Alzheimer's disease neuropathology is already present in the brain. Recent neurobiological data indicate that neuronal lesions can be observed, in the symptomatic predemented stage, in medial temporal lobe structures (hippocampal formation, parahippocampal gyrus, entorhinal cortex) that are known for their implication in long-term memory. It is therefore possible to clinically detect the disease very early, well before the manifestation of dementia, due to precise neuropsychological tool (memory tests that control for the encoding of information and that help for its recall by using semantic cues). In the near future, neuroimaging (functional or morphological MRI), and specific biological markers (combined measure of the CSF levels of β -amyloid peptide 1-42 and of tau protein) might be useful to confirm unequivocally the diagnosis. Such an early detection of AD will weaken the concept of MCI because of its limiting heterogeneity. It will thus be possible to study the natural history of Alzheimer's disease, its risk factors, and the efficacy of medications currently in development, aimed at slowing the disease process. ♦

GLOSSAIRE

Rappel libre

Nombre d'informations rappelées spontanément par le sujet.

Rappel différé

Nombre d'informations rappelées par le sujet après un délai d'au moins quelques minutes.

Indices sémantiques

Catégories auxquelles appartiennent les items à mémoriser et qui servent à contrôler leur codage et à faciliter leur évocation.

Indication

Utilisation des indices pour aider à la mémorisation ou au rappel des informations.

Intrusions

Évocation d'items qui n'appartiennent pas à la liste d'origine.

MMS

Mini mental status, échelle d'évaluation rapide de l'efficacité cognitive globale.

Mémoire épisodique verbale

Mémoire des faits ou des événements situés dans un contexte spatio-temporel défini.

RÉFÉRENCES

1. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1158-65.
2. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, McIntyre NJ. Neuropathological and neuropsychological changes in « normal » aging : evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998 ; 57 : 1168-74.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices

- of Department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-44.
4. Kral VA. Senescent forgetfulness : benign and malignant. *Can Med Ass J* 1962 ; 86 : 257-60.
 5. Crook TJ, Bartus R, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment : proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 1986 ; 2 : 261-76.
 6. Levy R. Ageing-associated decline. *Psychogeriatrics* 1994 ; 6 : 63-8.
 7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* : 3rd ed (DSM-III), 3rd ed revised (DSM-III-R), 4th ed (DSM-IV). Washington : APA, 1980, 1987, 1994.
 8. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly : predictor of dementia. *Neurology* 1991 ; 41 : 1006-9.
 9. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, et al. Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Ageing Neuropsychol Cognition* 1996 ; 3 : 141-7.
 10. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-8.
 11. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001 ; 56 : 37-42.
 12. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia : clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997 ; 48 : 937-42.
 13. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982 ; 11 : 592-8.
 14. De Renzi E. Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *Cortex* 1986 ; 22 : 171-80.
 15. Luis CA, Barker WW, Gajraj K, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 ; 14 : 526-33.
 16. Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease : a more useful concept than mild cognitive impairment ? *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 367-9.
 17. Hulstaert F, Blennow K, Inanoglu A, et al. Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999 ; 52 : 1555-62.
 18. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Davidson P, Winblad B, Blennow K. Cerebrospinal fluid tau and A β 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 1999 ; 273 : 5-8.
 19. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM. Brain to plasma amyloid- β efflux : a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002 ; 295 : 2264.
 20. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995 ; 273 : 1274-8.
 21. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999 ; 52 : 1397-403.
 22. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictor for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999 ; 246 : 477-85.
 23. Small SA, Perera GM, DelaPaz R, et al. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 466-72.
 24. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and absence of dementia in the healthy elderly persons. *Neurology* 1994 ; 44 : 1427-32.
 25. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The « preclinical phase » of Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 485-90.
 26. Chen P, Ratcliff G, Phil D, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000 ; 55 : 1847-53.
 27. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al. Sensitivity to semantic cueing : an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 ; 13 : 38-46.
 28. Dubois B, Henry-Feugeas MC, De Rotrou J, Mahieux F, Berr C, Michel BF. Étude « Pré-Al » : étude nationale sur la maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel. *Rev Neurol* 2002 ; 158 : 181.
 29. Dubois B, Hahn-Barma V, Beato R, et al. La maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel (MA-PD) : un concept plus utile que celui de déclin cognitif léger ? *L'Année Gériatrique* 2001 ; 15 : 157-62.

TIRÉS À PART

B. Dubois

Éditions du Conseil de l'Europe

Regard éthique – Le clonage

2002, format A5, 200 pages - ISBN 92-871-4701-9 - Prix : 15 €

Des scientifiques, des philosophes, des juristes, des journalistes expliquent les questions éthiques liées aux différentes techniques de clonage et apportent leurs différents éclairages sur ces questions.

Un glossaire, un rappel des concepts scientifiques de base, des illustrations et des références de sites Internet facilitent la lecture et la compréhension de l'ouvrage.

ÉDITIONS DU CONSEIL DE L'EUROPE - 67075 Strasbourg Cedex, France
Tél : 03 88 41 25 81 – fax : 03 88 41 39 10 - publishing@coe.int

