

CONDUITE DIAGNOSTIQUE  
DEVANT UNE PLAINTÉ  
MNÉSIQUE DU SUJET AGE

**B.F. MICHEL.**

**Service de Neuro-Gériatrie**

**Hôpital SAINTE-MARGUERITE**

**MARSEILLE**

# INTRODUCTION

## Plainte mnésique du sujet âgé

DARTIGUES J.F. (1997).

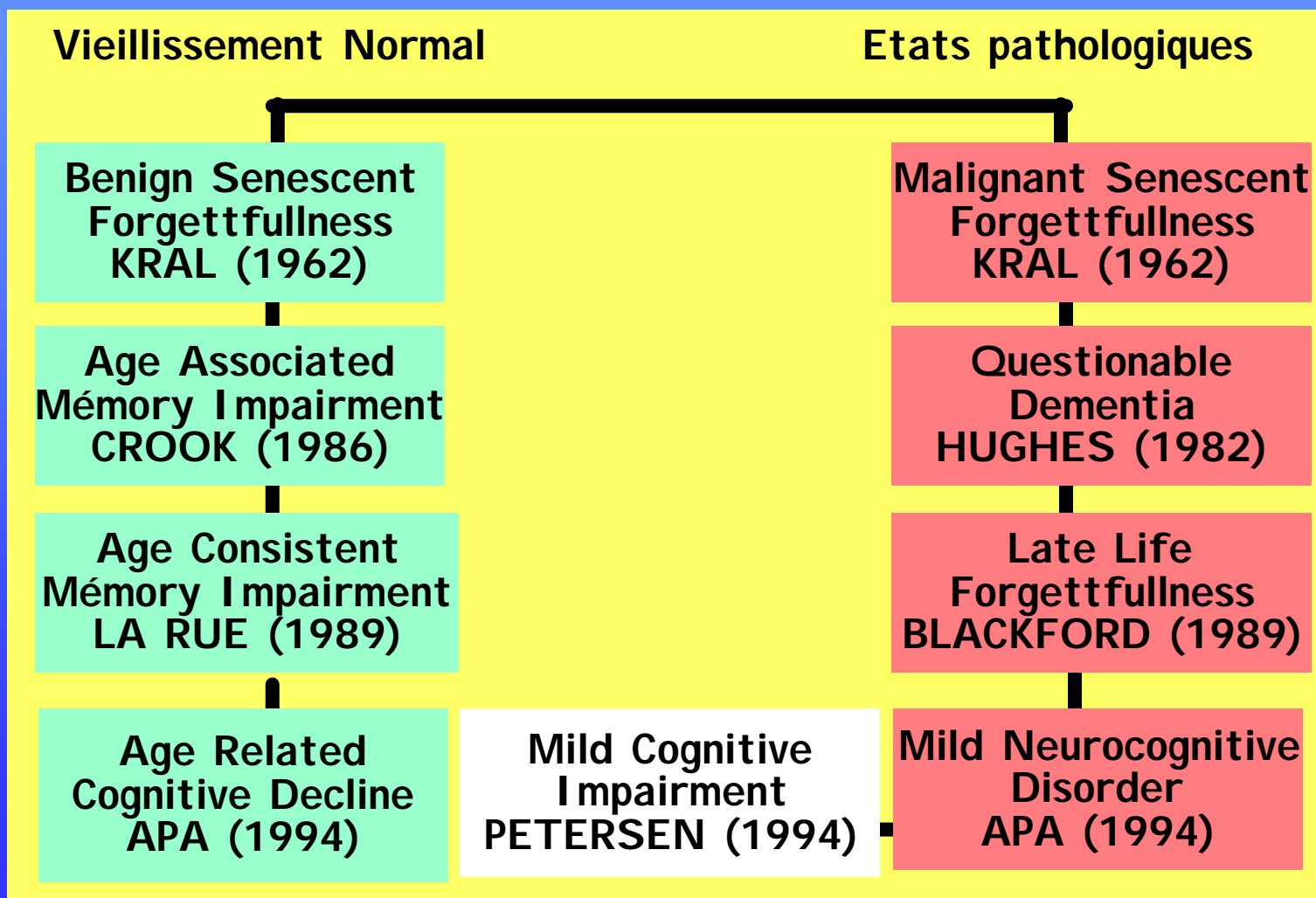
CLINIQUE	DEMENCE INCIDENTE A 4 ANS
Pas de plainte Performances normales	0,36 %
Pas de plainte Performances basses	0,96 %
Plainte mnésique Performances normales	1,42 %
Plainte mnésique Performances basses	3,64 %

# DEFINITIONS

## Les âges de la vie

0	L'enfance	50 ans	La discrétion
4 ans	La puerilité	60 ans	La déclinaison
10 ans	L'adolescence	70 ans	La décadence
20 ans	La jeunesse	80 ans	La caducité
30 ans	L'âge viril	90 ans	La décrépitude
40 ans	La maturité	100 ans	L'imbécilité

## Etats pré-démentiels



## Senescent forgetfulness benign and malignant

KRAL V.A. (1962).

MEMOIRE	SUJETS	MORTS A 4 ANS	POURCENTAGE
Normale	40	11	27,5
Oubli bénin	20	8	28,2
Oubli malin	34	21	60,7
Total	94	40	40,6

**A new clinical scale for the staging of dementia**

**HUGHES C.P. (1982).**

**Very Mild dementia of the Alzheimer's type**

**STORAND M. (1988).**



# A new clinical scale for the staging of dementia

STADES CDR	AUCUN 0	INCERTAIN 0,5	LEGER 1	MODERE 2	SEVERE 3
<b>Mémoire</b>	Pas de perte de mémoire ou oublis légers occasionnels	Oublis légers sans conséquence, restitution partielle des événements	Pertes de mémoire modérées concernant surtout les faits récents, troubles retentissant sur la vie quotidienne	Pertes de mémoire importantes seules les acquisitions fortement ancrées persistent. Les nouvelles acquisitions s'effacent rapidement	Pertes de mémoire sévères seuls quelques fragments persistent
<b>Orientation</b>	Parfaitement orienté	Bien orienté mais quelques difficultés légères pour situer la chronologie des événements	Difficultés modérées pour situer la chronologie des événements. Orienté pour le lieu de l'examen. Peut être désorienté géographiquement ailleurs	Sévères difficultés à situer la chronologie des événements habituellement désorienté dans le temps souvent dans l'espace	Ne reconnaît que sa propre identité
<b>Jugement et résolution de problème</b>	Résout correctement les problèmes quotidiens gère correctement ses affaires et ses finances par rapport au passé le jugement n'est pas altéré	Légères difficultés à résoudre les problèmes à percevoir les similitudes et les différences	Difficultés modérées à résoudre les problèmes à percevoir les similitudes et les différences le jugement social est habituellement maintenu	La résolution des problèmes est sévèrement altérée ainsi que les capacités à percevoir les similitudes et les différences le jugement social est habituellement altéré	Incapable de formuler un jugement de résoudre un problème
<b>Comportement social</b>	Fonctionne de façon indépendante dans ses activités habituelles sur le plan professionnel les courses et les participations aux groupes sociaux	Les activités habituelles professionnelles sont légèrement perturbées	Incapable de fonctionner de façon autonome dans ses activités bien qu'encore engagé dans certaines paraît normal à une observation superficielle	Ne paraît pas avoir d'activité en dehors de son domicile Paraît encore assez bien pour être emmené à des activités extérieures	Paraît trop malade pour être emmené à des activités extérieures au domicile
<b>Comportement à la maison</b>	Fonctionne de façon indépendante dans ses activités habituelles sur le plan professionnel les courses et la participation aux groupes sociaux	Vie domestique loisirs et intérêts intellectuels légèrement perturbés	Difficultés légères mais certaines dans la vie domestique les loisirs et les intérêts les plus complexes sont abandonnés	Les tâches domestiques simples sont conservées les intérêts sont très restreints l'attention peu soutenue	Aucune activité domestique significative
<b>Soins personnels</b>	Complètement autonome pour ses loisirs personnels		A besoin d'être stimulé pour l'hygiène et les soins personnels	A besoin d'une assistance pour s'habiller faire sa toilette et prendre soin de ses effets personnels	Nécessite une aide importante pour ses soins personnels fréquentes incontinences
<b>PROFOND 4</b>	Parle habituellement de manière inintelligible ou hors de propos incapable de suivre ou de comprendre des instructions ou ordres simples reconnaît occasionnellement le conjoint ou la personne soignante utilise ses doigts de préférence aux ustensiles requiert une assistance soutenue incontinence fréquente malgré une assistance ou un entraînement peut faire quelques pas sans aide habituellement confiné dans son fauteuil sort rarement de son domicile ou de la résidence présence fréquente de mouvements sans but précis				
<b>TERMINAL 5</b>	Pas de réponse compréhension nulle ne connaît personne doit être nourri peut avoir une sonde gastrique ou présenter des difficultés de déglutition incontinence				

## **Age-Associated Memory Impairment**

**CROOK T. (1986).**

**1. Plainte mnésique.**

**2. Baisse des performances aux tests de mémoire  
par rapport aux sujets jeunes.**

**3. Absence de déficit intellectuel global.**

**4. Absence de démence.**

## **Age Related Cognitive Decline**

### **DSM-IV**

- 1. Déclin objectivement identifié du fonctionnement cognitif.**
- 2. Conséquence du processus du vieillissement.**
- 3. Les individus peuvent se plaindre de difficultés.**
- 4. Toute pathologie doit avoir été éliminée.**

## **Mild Cognitive Impairment**

**PETERSEN R. (1999).**

**1. Plainte mnésique, surtout si elle est confirmée par un accompagnant.**

**2. Baisse des performances aux tests de mémoire.**

**3. Absence de retentissement sur les activités de la vie quotidienne.**

**4. Absence de démence.**

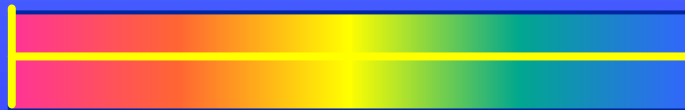
# Mild Cognitive Impairment

PETERSEN R. (2004).

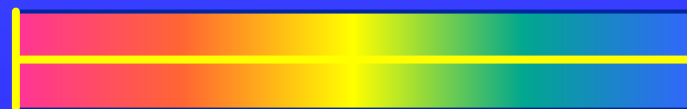
Normal



Mild Cognitive Impairment

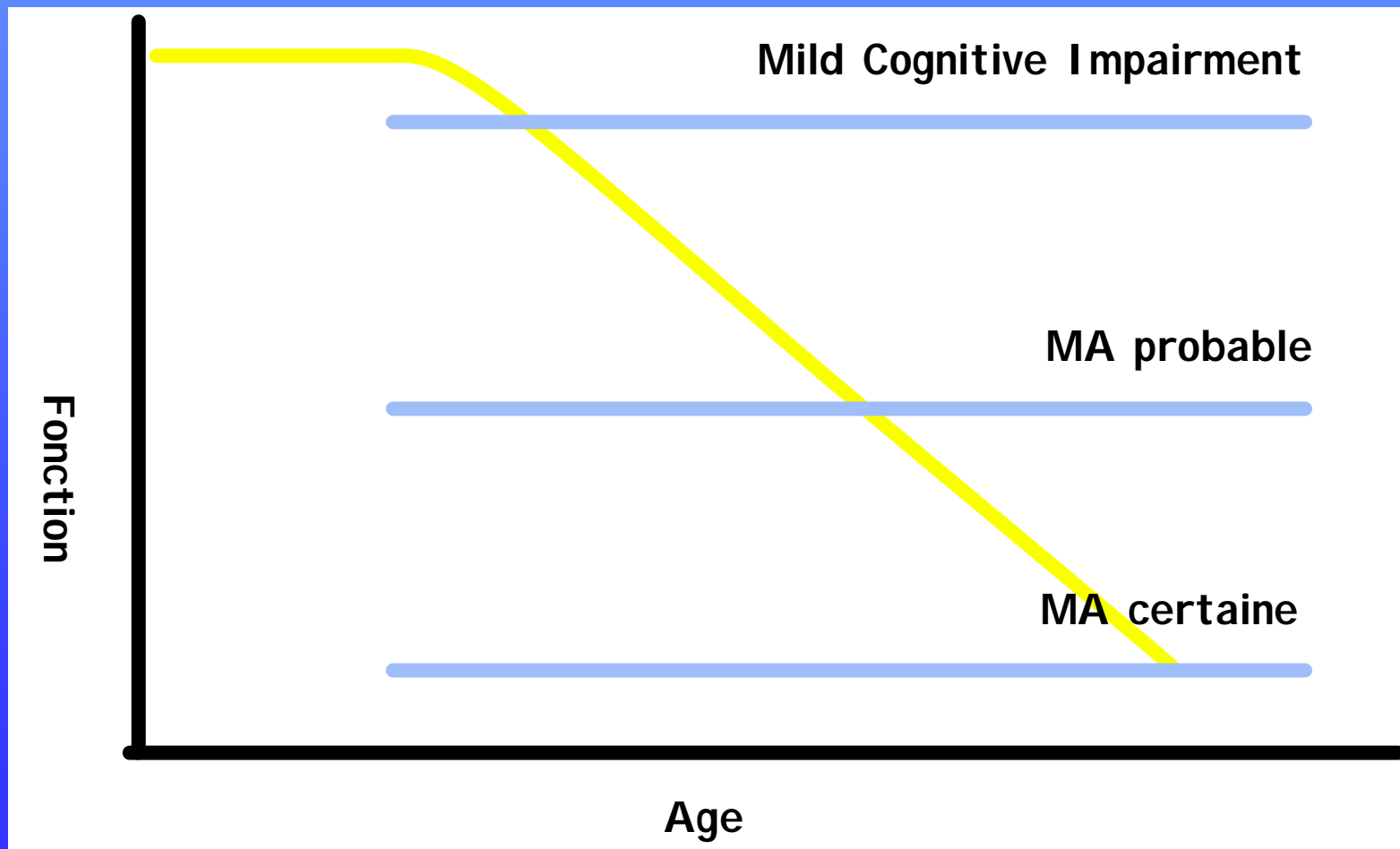


Maladie d'Alzheimer



# Mild Cognitive Impairment

PETERSEN R. (2006).



# Mild Cognitive Impairment

Plainte cognitive

Anormal pour l'âge  
Non dément déclin cognitif  
Activités fonctionnelles normales

MCI

OUI

MCI amnésique

Altération de la mémoire ?

NON

MCI non amnésique

OUI

Atteinte isolée de la mémoire ?

NON

OUI

Altération cognitive isolée non mnésique ?

NON

MCI simple domaine amnésique

MCI multi-domaine amnésique

MCI simple domaine non amnésique

MCI multiple domaine non amnésique

# Démence de type Alzheimer

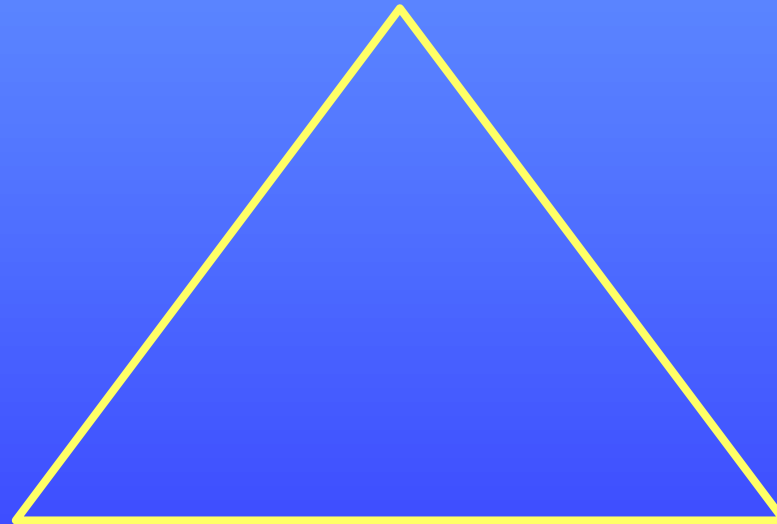
## DSM-IV

1. Absence de plainte mnésique.
2. Baisse des performances aux tests de mémoire.
3. Altération d'au moins deux fonctions cognitives.
4. Retentissement sur les activités de la vie quotidienne.
5. Démence.



# Démence de type Alzheimer

SIGNES COGNITIFS



SIGNES  
COMPORTEMENTAUX

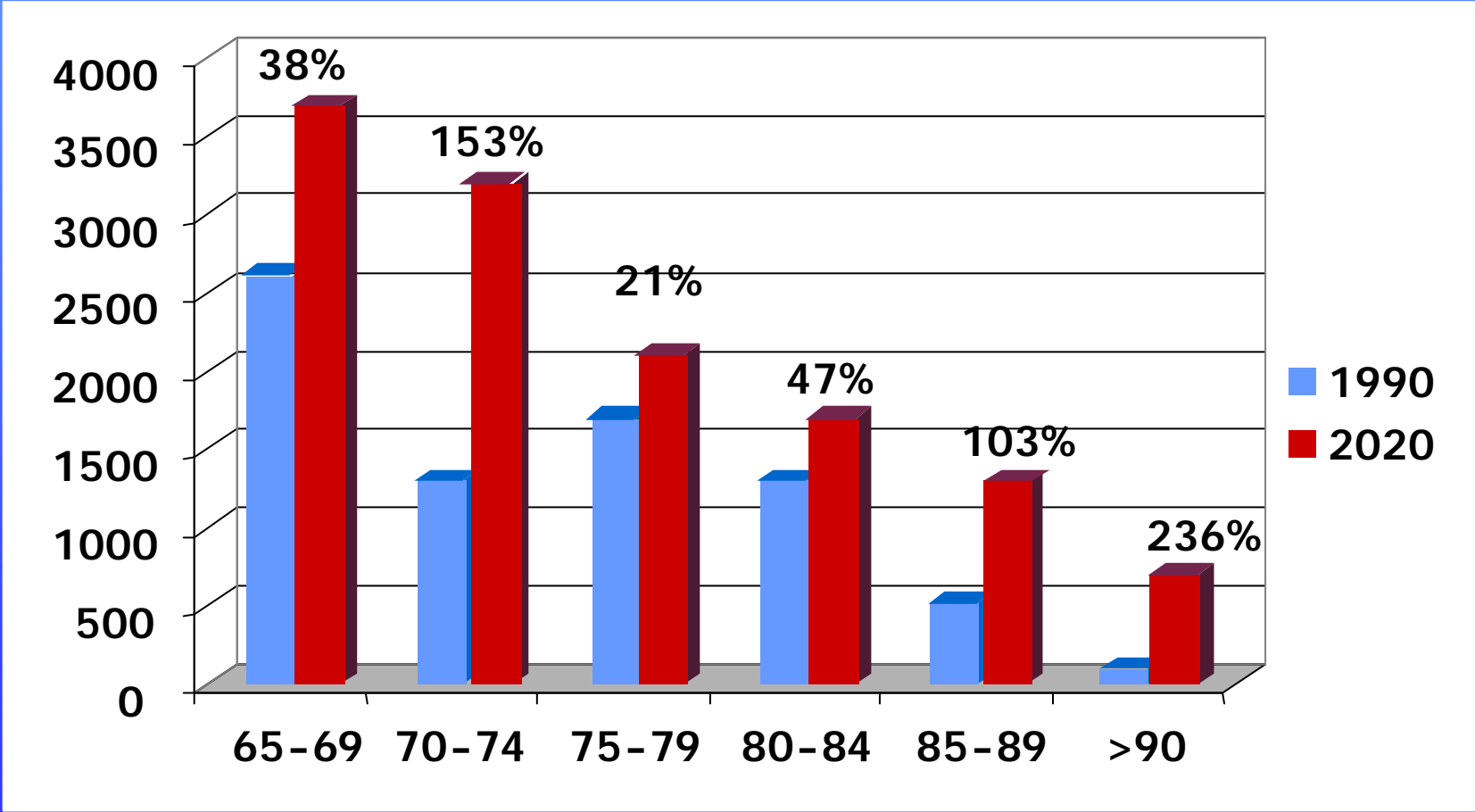
SIGNES DE  
LA VIE QUOTIDIENNE

## Démence de type Alzheimer

CLINIQUE	ARCD	MCI	ALZHEIMER
Plainte mnésique	Présente	Présente	Absente
Activités vie quotidienne	Normales	Normales	Altérées
Tests de mémoire	Normaux	Altérés	Altérés
Autres fonctions cognitives	Normales	Normales	Altérées
Démence	Absente	Absente	Présente

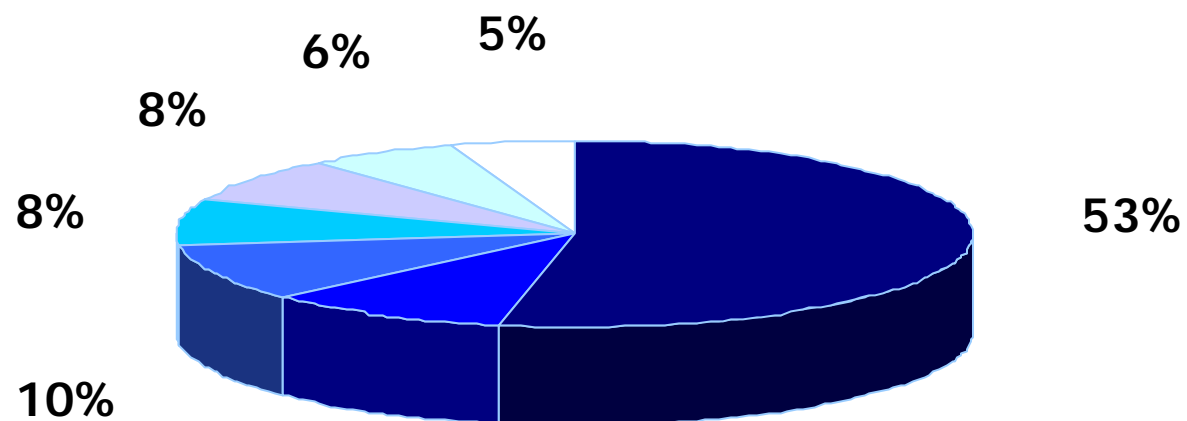
# EPIDEMI OLOGIE

# Évolution des plus de 65 ans entre 1990 et 2020



## Fréquence des différentes démences

PETERSEN R. (2006).



MA



MA + DCL



MA + DV



DV



DFT



Autres



DCL

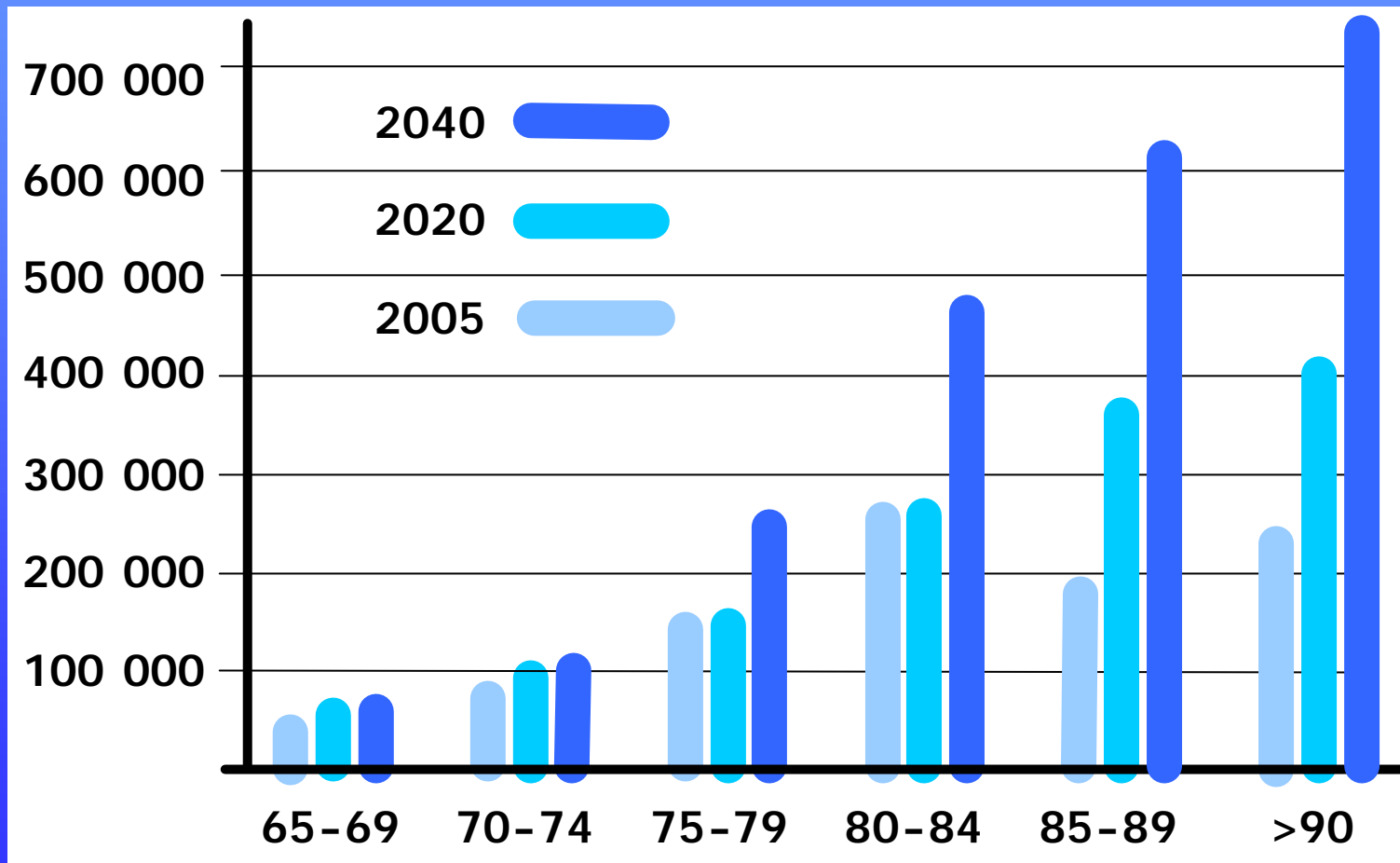
## Prévalence des démences

AGE	HOMMES	FEMMES	ENSEMBLES
65-69 ans	9 140	16 561	25 710
70-74 ans	19 711	44 816	64 527
75-79 ans	65 798	71 349	137 147
80-84 ans	71 217	164 112	235 329
85-89 ans	40 491	121 165	161 656
90 ans et plus	31 841	200 452	232 293
Total	238 207	618 455	856 662

## Incidence des démences

AGE	HOMMES	FEMMES	ENSEMBLES
65-69 ans	2 411	3 597	6 008
70-74 ans	9 543	7 389	16 932
75-79 ans	17 311	22 250	39 561
80-84 ans	21 483	41 562	63 045
85-89 ans	10 893	32 125	43 018
90 ans et plus	10 284	46 415	56 699
Total	71 925	153 338	225 263

## Incidence comparée en 2005, 2020, 2040





## Prévalence du MCI

AUTEUR	PAYS	ECHANTILLON	PREVALENCE
FISK	CANADA	1790	1,03%
QIU	CHINE	3910	2,4%
BUSSE	ALLEMAGNE	1265	3,1%
RITCHIE	FRANCE	833	3,2%
TERVO	FINLANDE	806	8,8%
PETERSEN	USA	2492	12%
LOPEZ	USA	3608	19%

## Incidence du MCI

Etude PAQUID : 1265 sujets âgés de 70 ans et plus, 5 ans de suivi. Incidence : 9,9 pour 1000 par an :

- pas d'augmentation avec l'âge ;
- légère augmentation de l'incidence chez les sujets de bas niveau socio-culturel ;
- légère augmentation de l'incidence chez les femmes.

TRANCHES D'AGE	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	= 85 ans
INCIDENCE	12,4%	7,7%	9,5%	12,4%

## Facteurs de risque principaux du MCI

FACTEURS DE RISQUE	ODDS RATIO
Bas niveau socio-culturel	0,79
Age	1,08
HTA	1,86
Apo E4	2,04
HTA + Apo E4	3,92

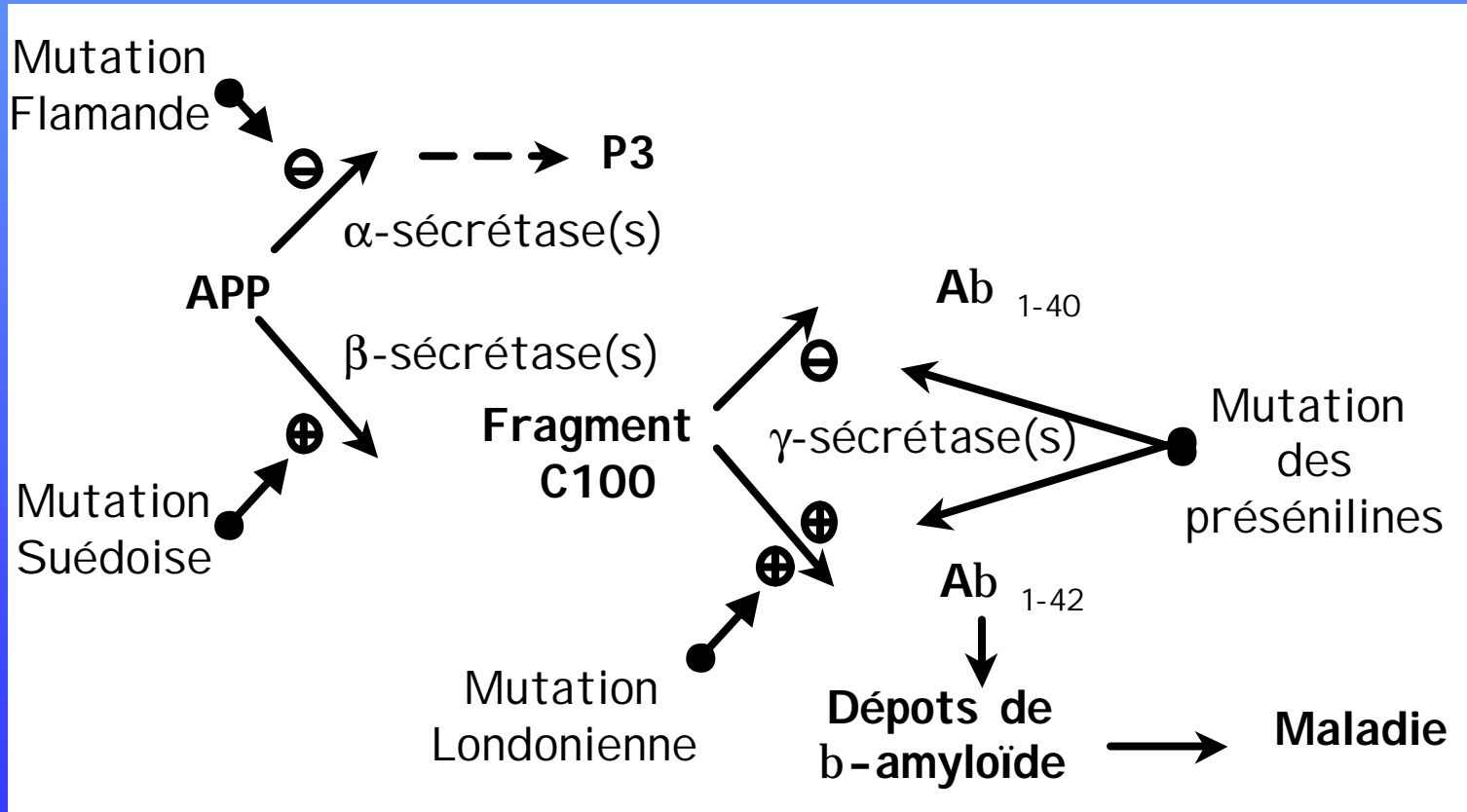
## **Autres facteurs de risque du MCI**

**Augmentent le risque de développement d'un MCI :**

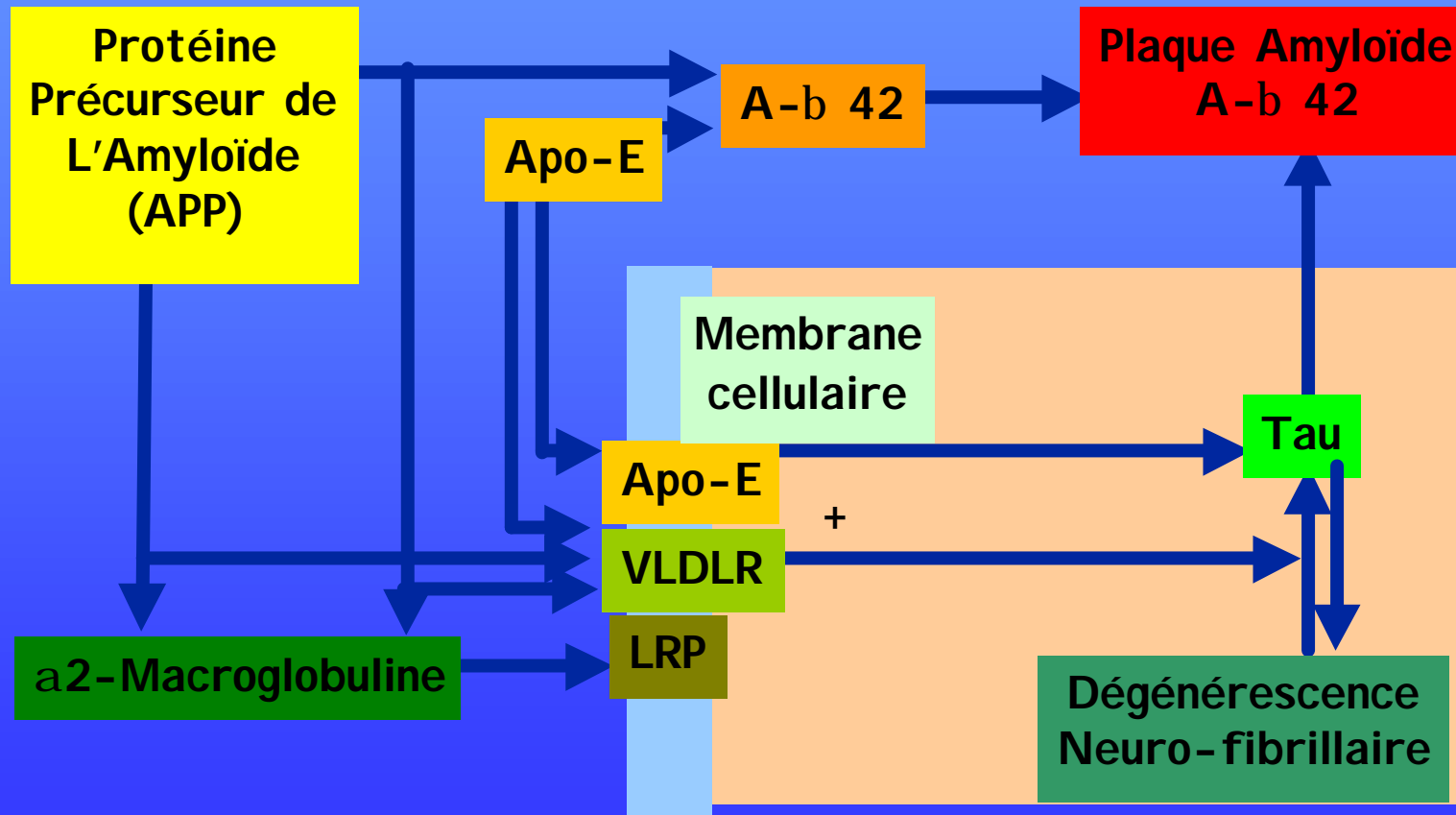
- l'oestrogénothérapie,**
- la consommation d'alcool.**

# NEUROPATHOLOGIE

# Cascade Amyloïde



## Cascade Amyloïde



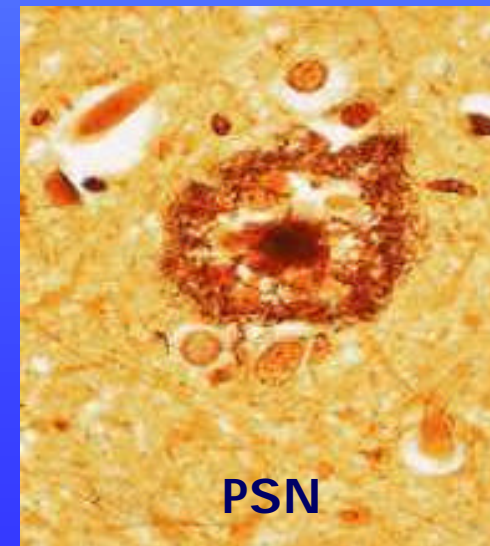
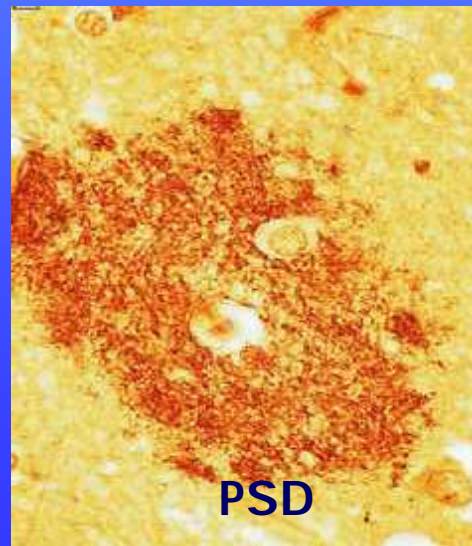
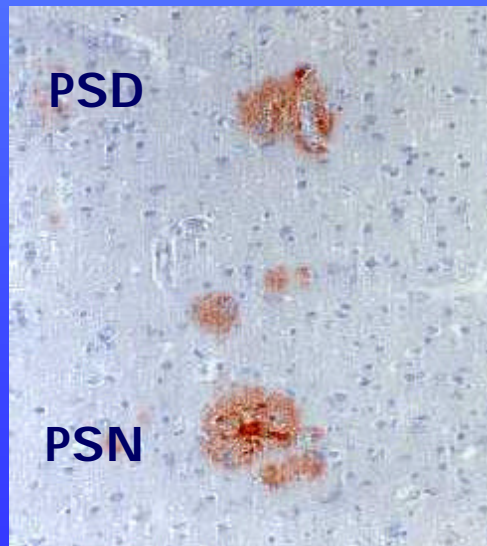
## Dépôts amyloïdes

**Plaques Séniles Diffuses (PSD) : non congophiles Ab 1-42, dépôts amorphes sans anomalie neuritique associée.**

**Plaques Séniles Neuritiques (PSN) : congophiles (b plissement)**


- noyau central Ab 1-40, couronne Ab 1-42 ;

- neurites tau+, gliose astrocytaire GFAP+, microglie CD68+.





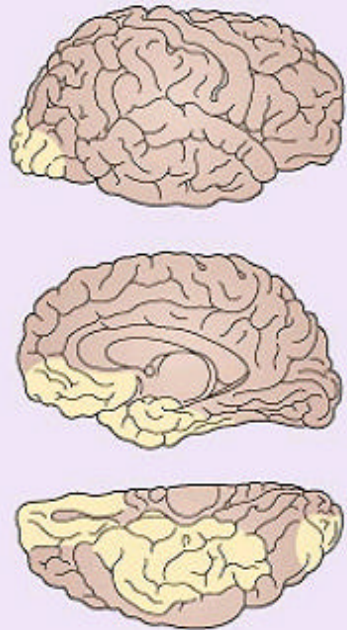
## Progression des dépôts Ab

 Légère

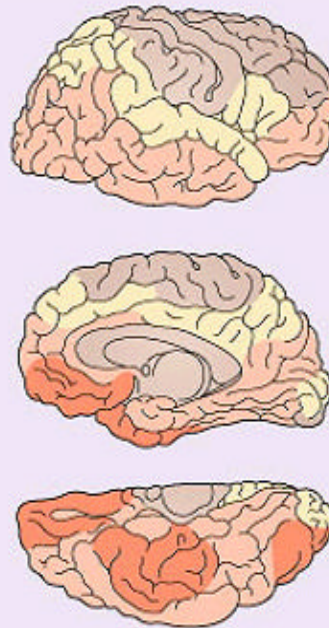
 Modérée

 Sévère

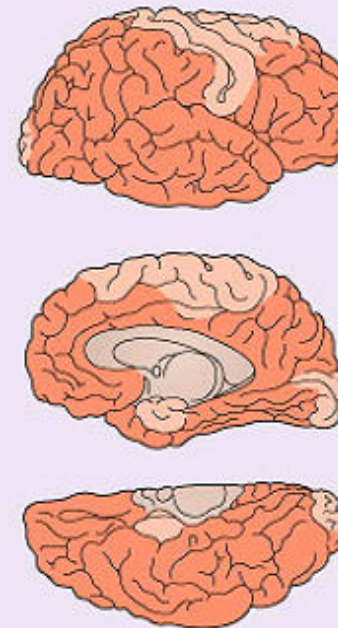
**Stade A**  
Néocortex Frontal  
Temporal, Occipital



**Stade B**  
Néocortex, aires  
d'association  
hippocampe

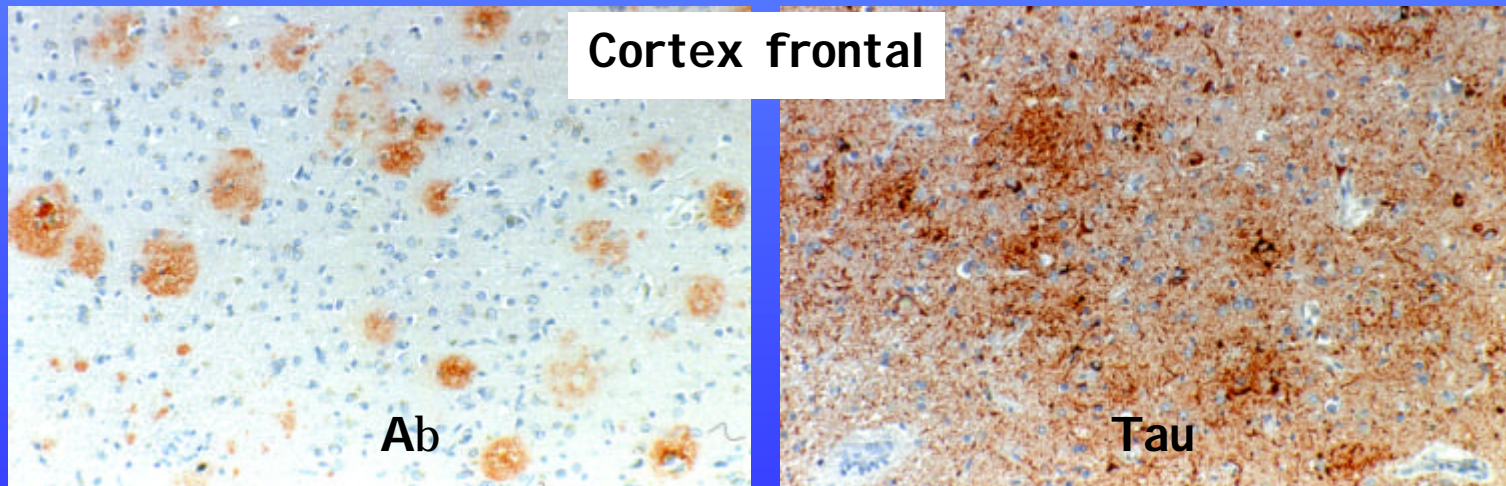


**Stade C**  
Aires corticales  
primaires  
sensitives et  
motrices



## Dépôts Ab et neurites Tau+

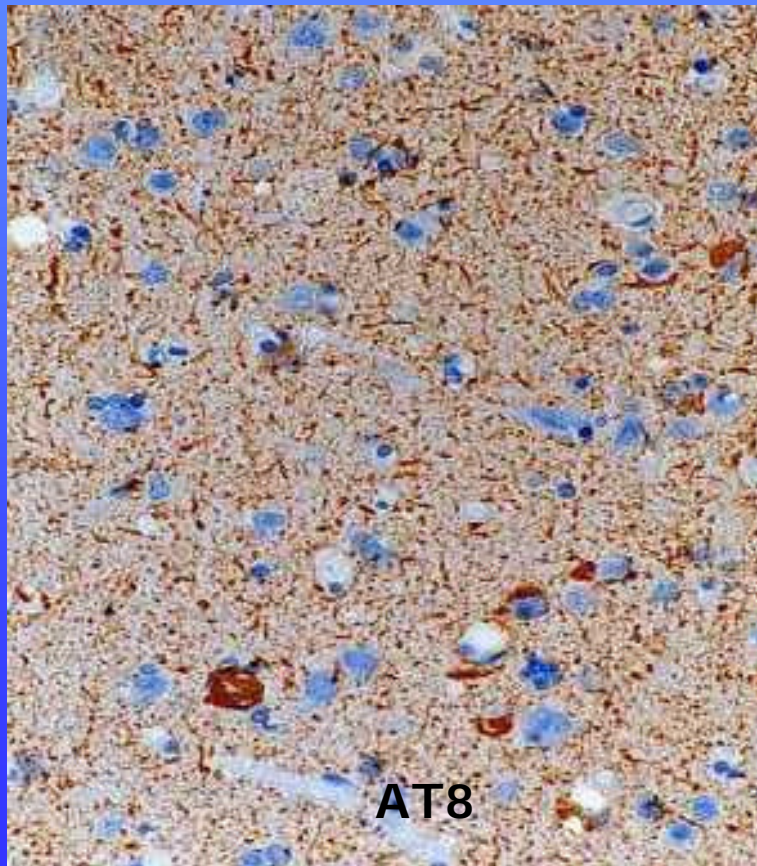
Les dépôts Ab sont initiateurs des neurites tau+. Les effets de la charge amyloïde sur l'évolution de la maladie clinique sont sous la médiation des DNF mais toutes les PSD donnent pas des PSN.



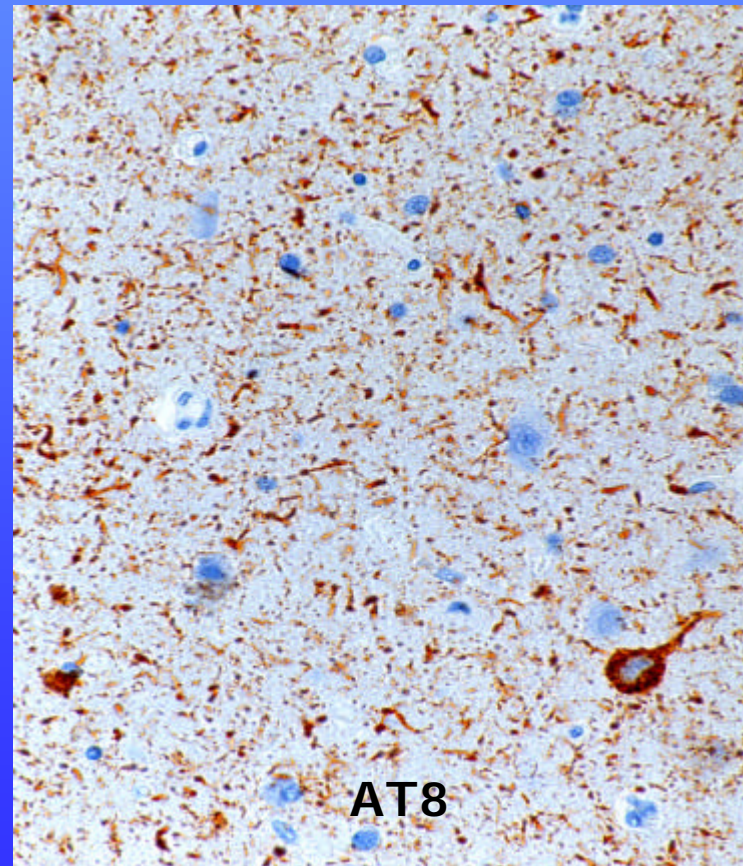


## Dépôts Tau+

Entorhinal

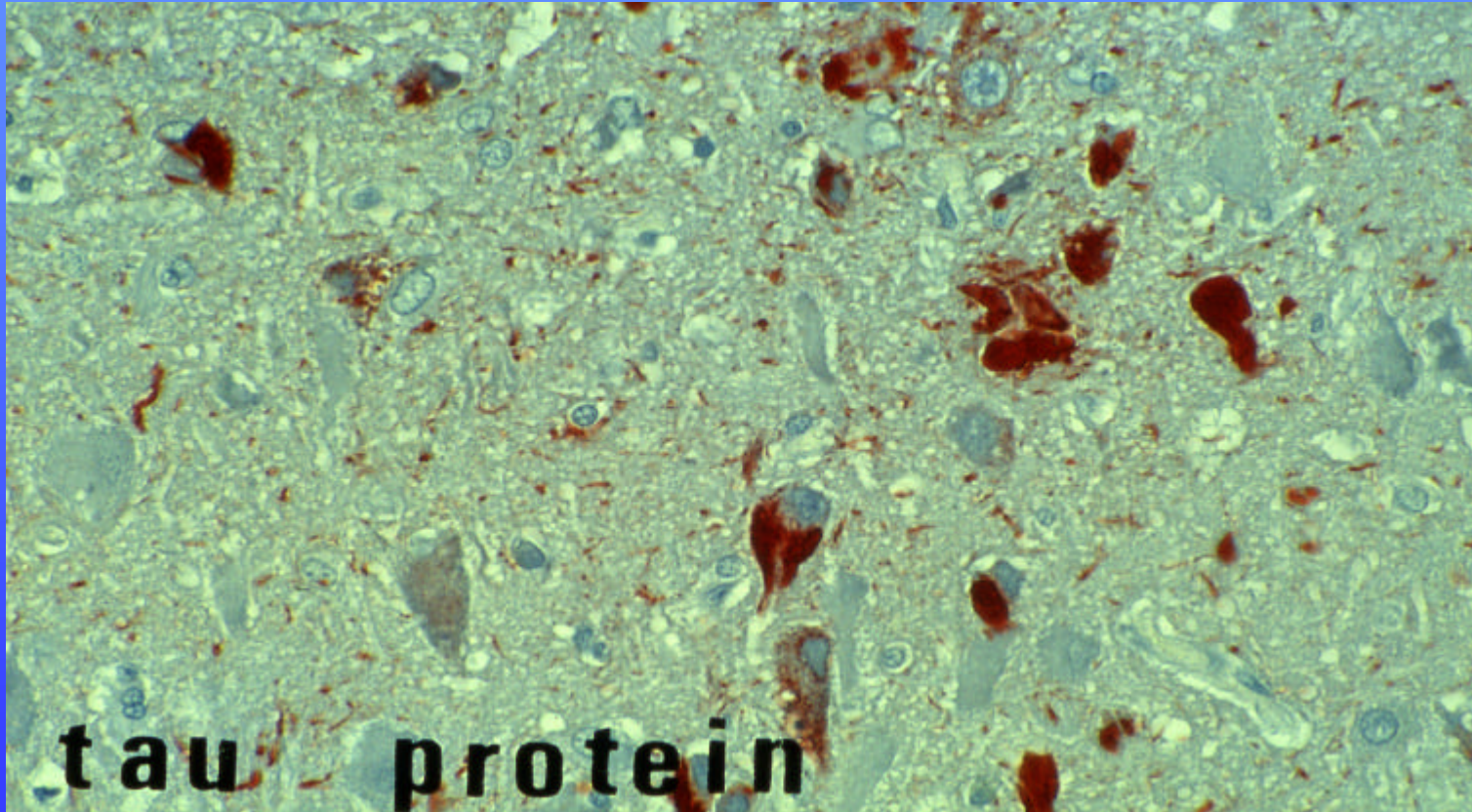


Corne d'Ammon



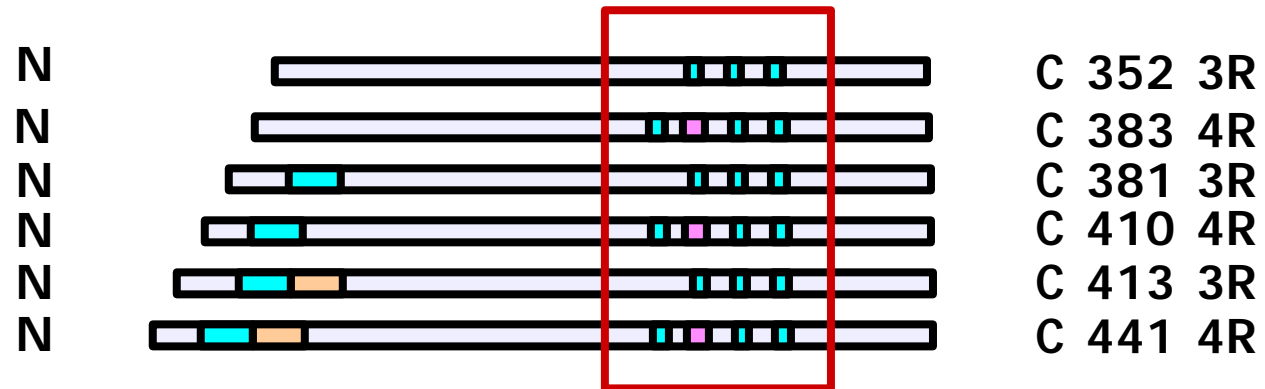


## Dégénérescences neuro-fibrillaires

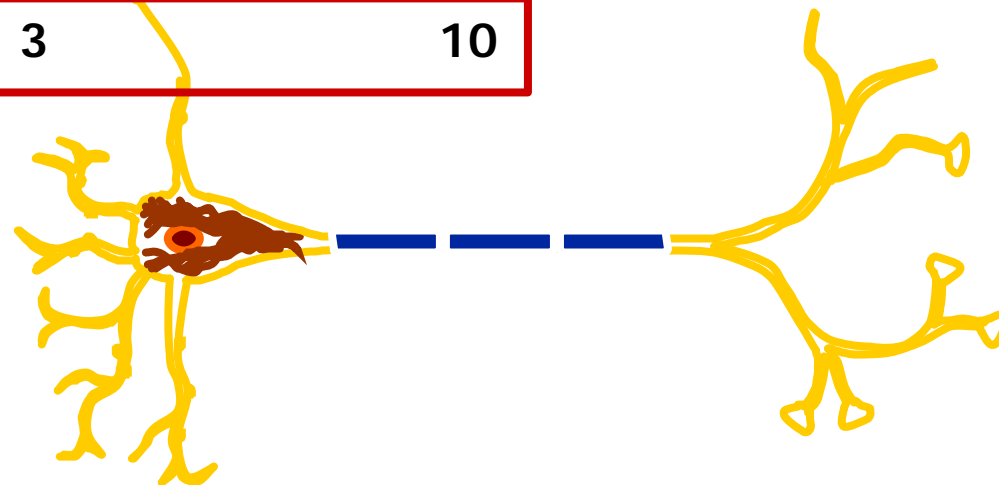


# Isoformes de tau

WSOLEK Z.K. (2005)



Exons 2 3 10



## Tau une protéine associée aux microtubules

Maintien du cytosquelette neuronal et du transport axonal.

Modulation de l'assemblage de la dynamique et de l'organisation spatiale des microtubules et des cellules gliales.

Protéine soluble existant sous 6 isoformes majeure par épissage alternatif des exons 2, 3 et 6 du gène de tau.

L'épissage alternatif de l'exon 10 entraîne la formation de 3 (exon 10 -) ou 4 (exon 10 +) domaines répétés (isoformes 3R et 4R).

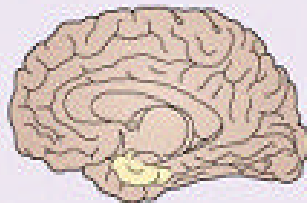
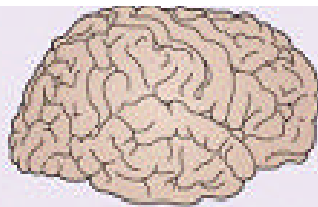
Dans le cerveau adulte le ratio 3R/4R est de 1.

Dans le cerveau fœtal seul 3R est présent.

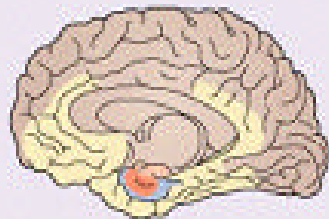
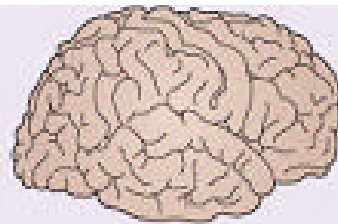
## Progression des lésions Tau+

■ Légère   ■ Modérée   ■ Sévère   ■ Très sévère

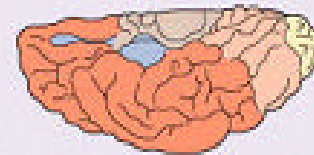
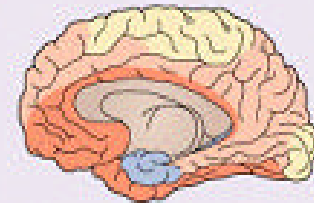
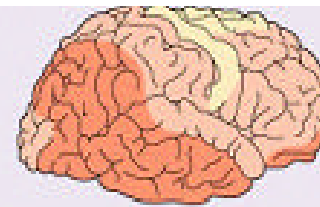
**Trans-entorhinal  
Asymptomatique**



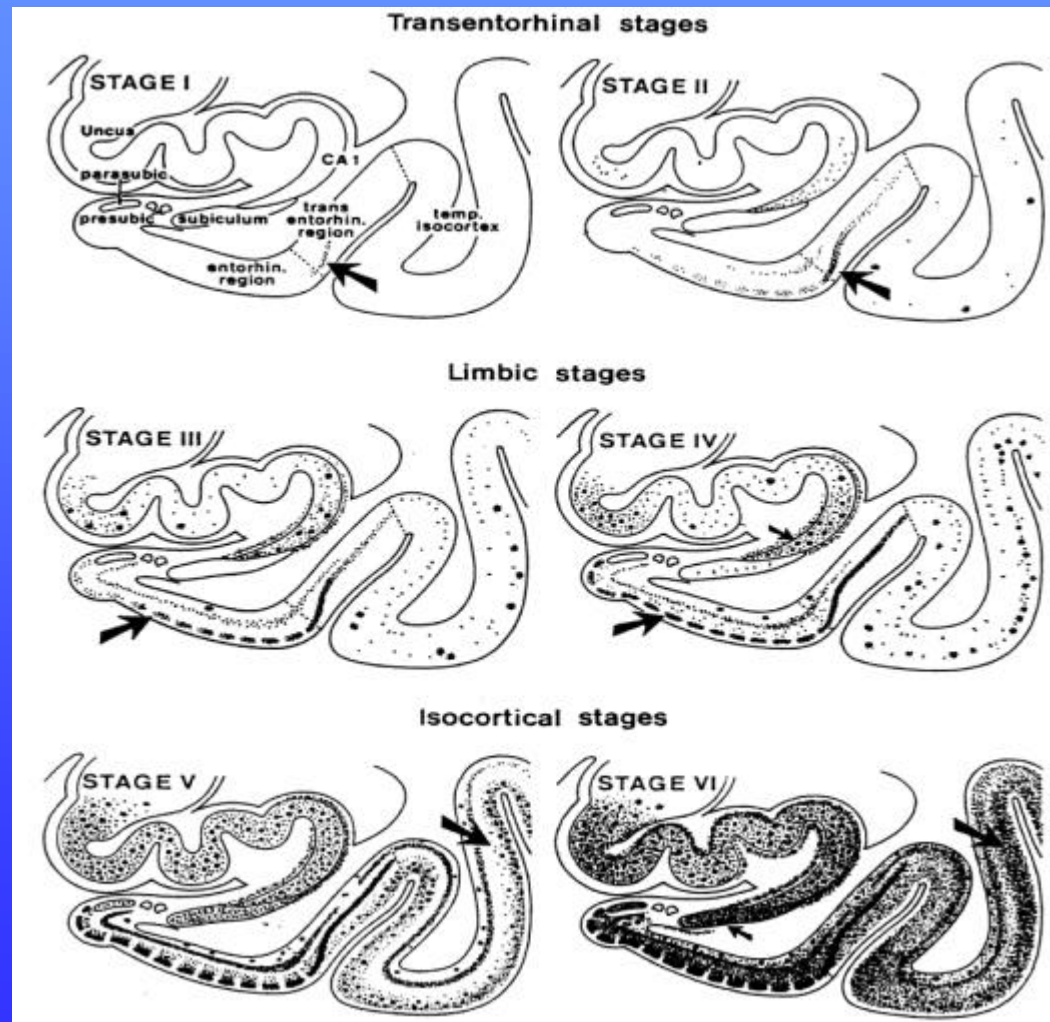
**Limbique débutant**



**Isocortical  
symptomatique**

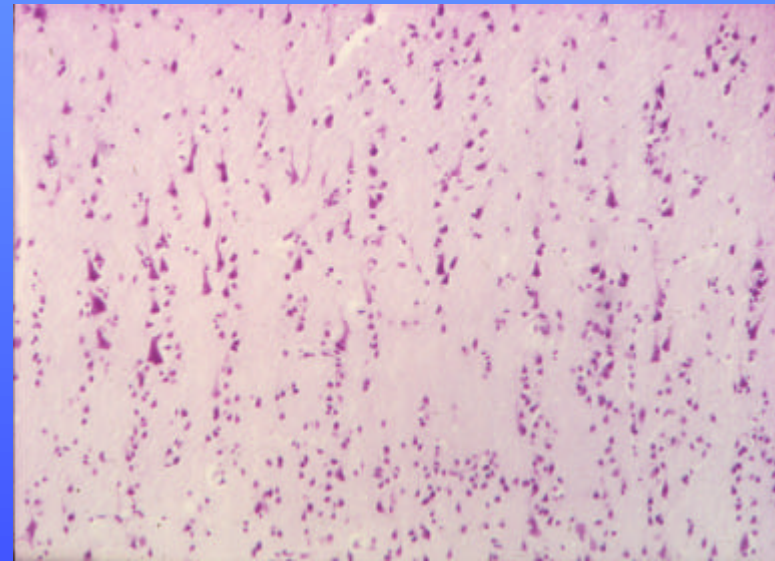
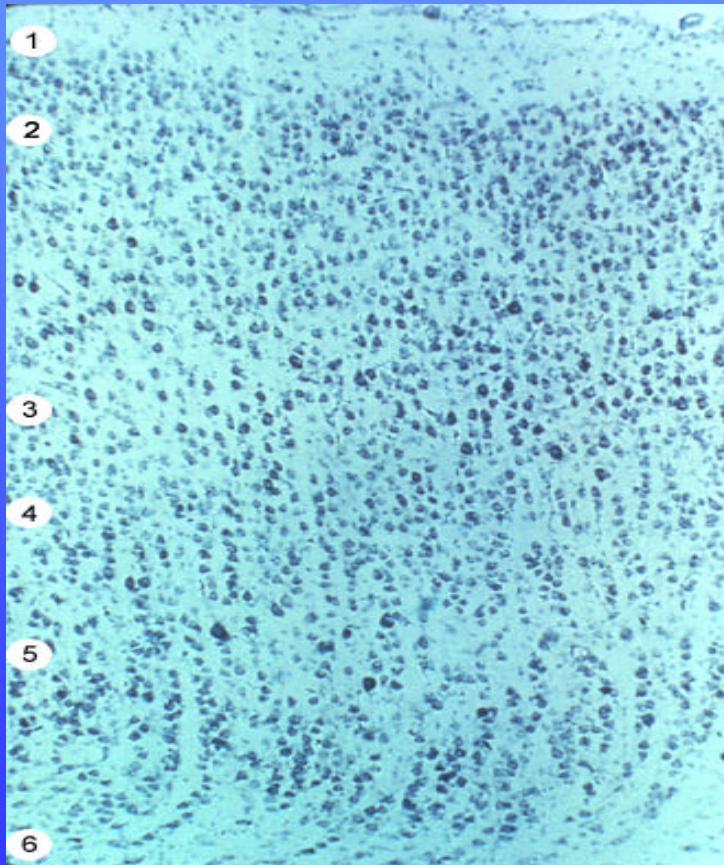


## Stades de BRAACK E.



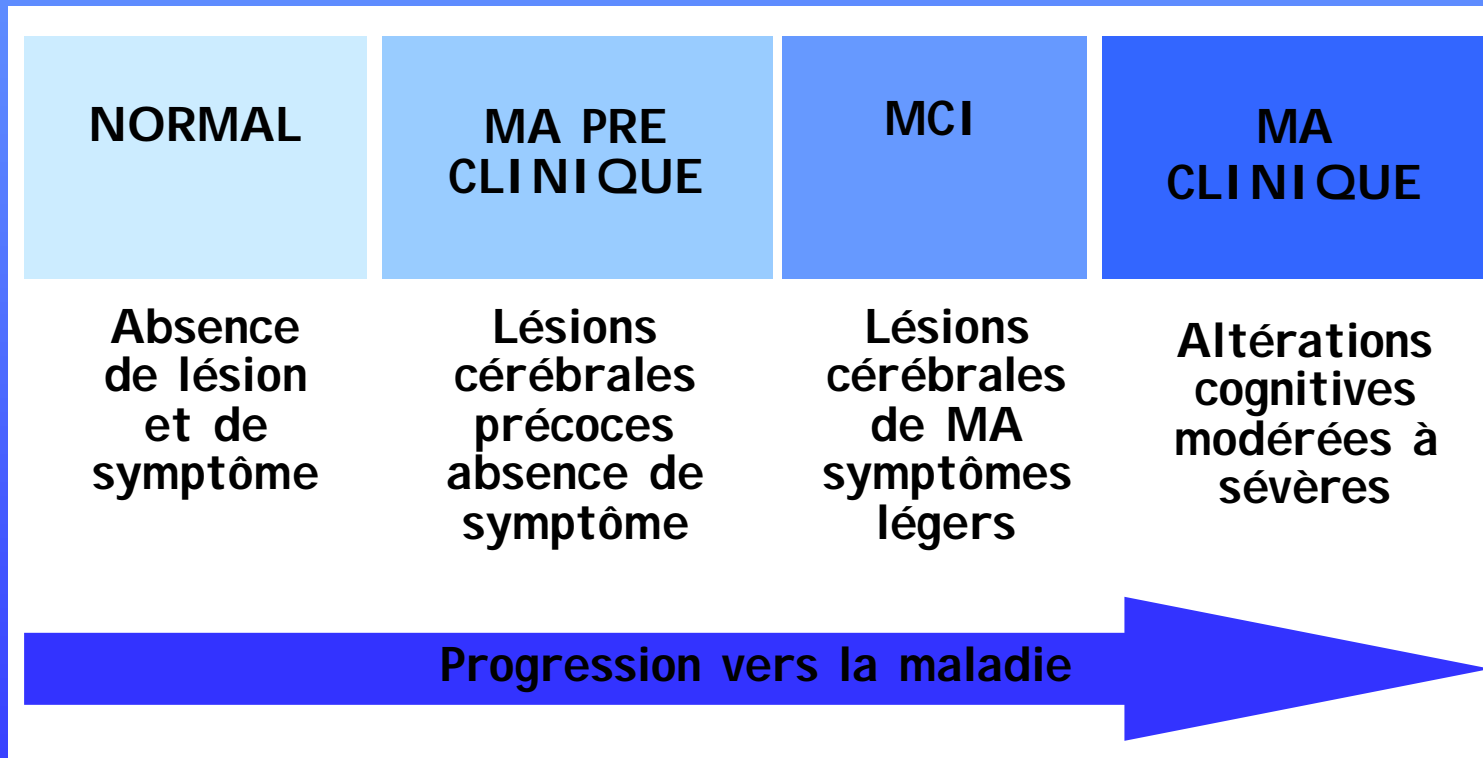


## Perte neuronale



↑  
Cortex : évolution démentielle  
← Cortex normal

## Corrélations anatomo-cliniques



## Corrélations anatomo-cliniques

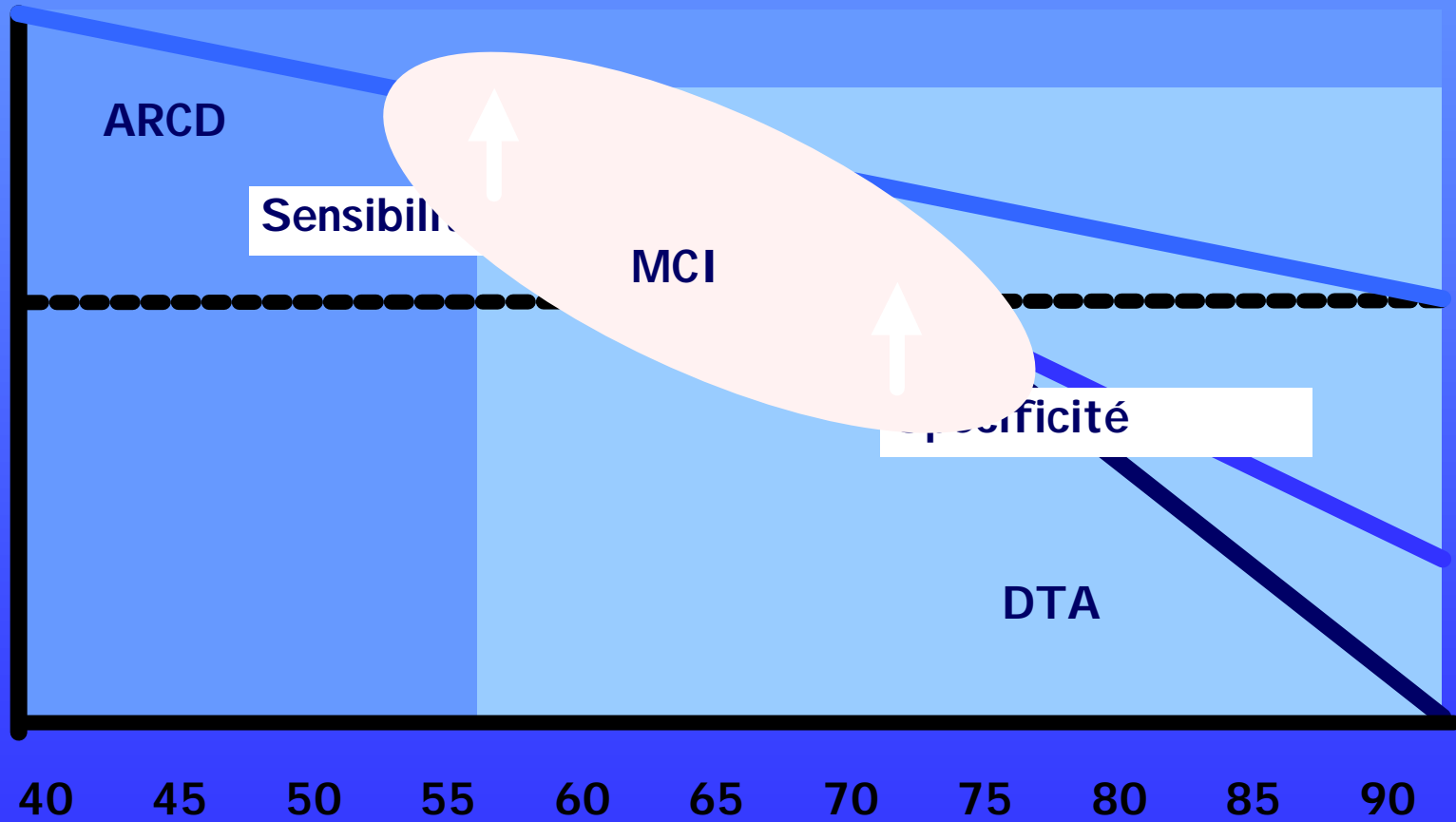
DELACOURTE		BRAAK	NEUROPATHOLOGIE	CLINIQUE	CDR
C0			Pas de Lésion	ARCD	0
C1	I	Trans entorhinaux	Cortex périrhinal (aire 35)	MA préclinique	
C2	II		Cortex périrhinal entorhinal		
C3	III		Limbiques		
C4		Extension vers pôle temporal			
C5		Extension vers temporal inf			
C6	IV	Extension vers temporal moy		0,5	
C7	V	Néo corticaux	Temporal sup fronto-pariétal	MA clinique	1
C8			Aire de BROCA (aire 44)		2
C9			Aires corticales primaires		3
C10	VI		Toutes les aires corticales		4, 5

## Corrélations anatomo-cliniques

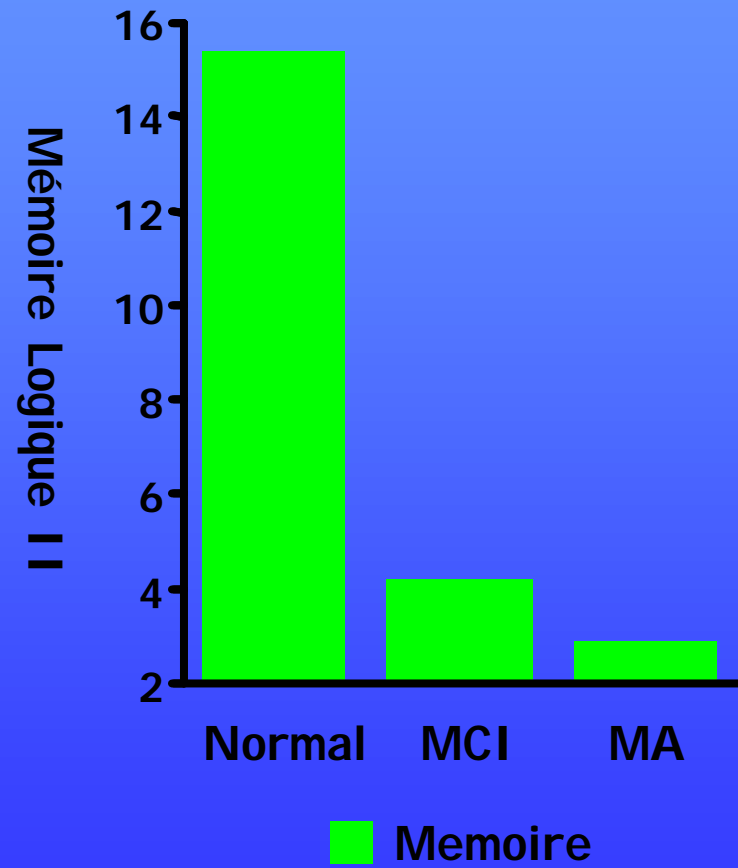
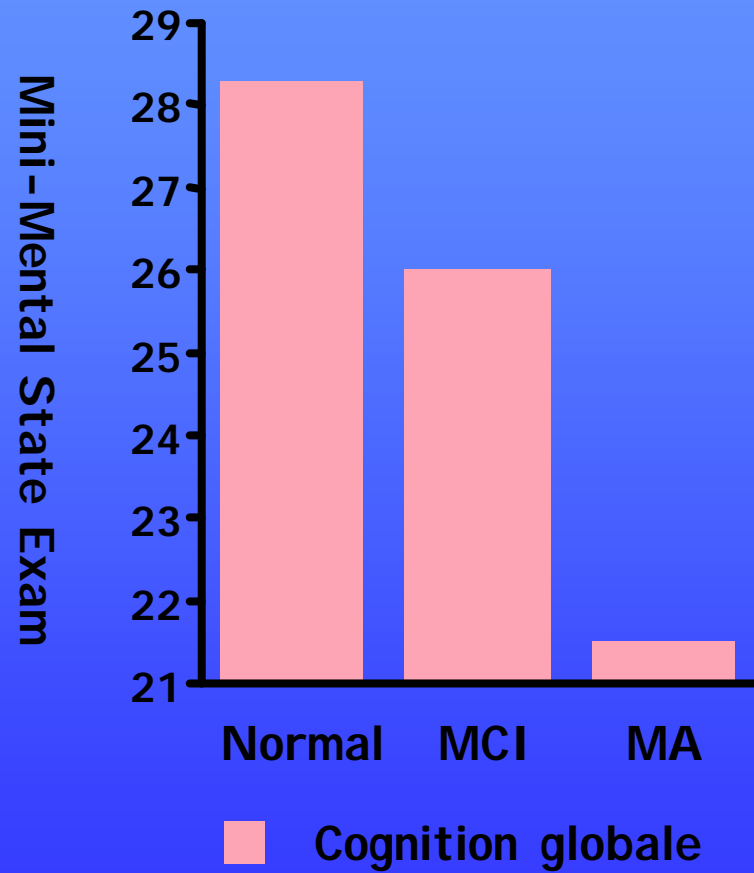
STADES	Veillist <sup>t</sup> Normal	MA Pre-clinique	MCI	MA très légère
DIAGNOSTIC CLINIQUE	CDR 0	CDR 0		CDR 0.5
PLAQUES SENILES NEOCORTICALES	0 ® + PSD	+ PSD>PSN		+ ® +++ PSD>PSN
DNF MESIO-TEMPORALES	+ ® ++	++		++ ® +++
PERTE NEURONALE	0	+		+++ (30-50%)
NEUROPATHOLOGIE	N	MA		MA

# NEUROPSYCHOLOGIE

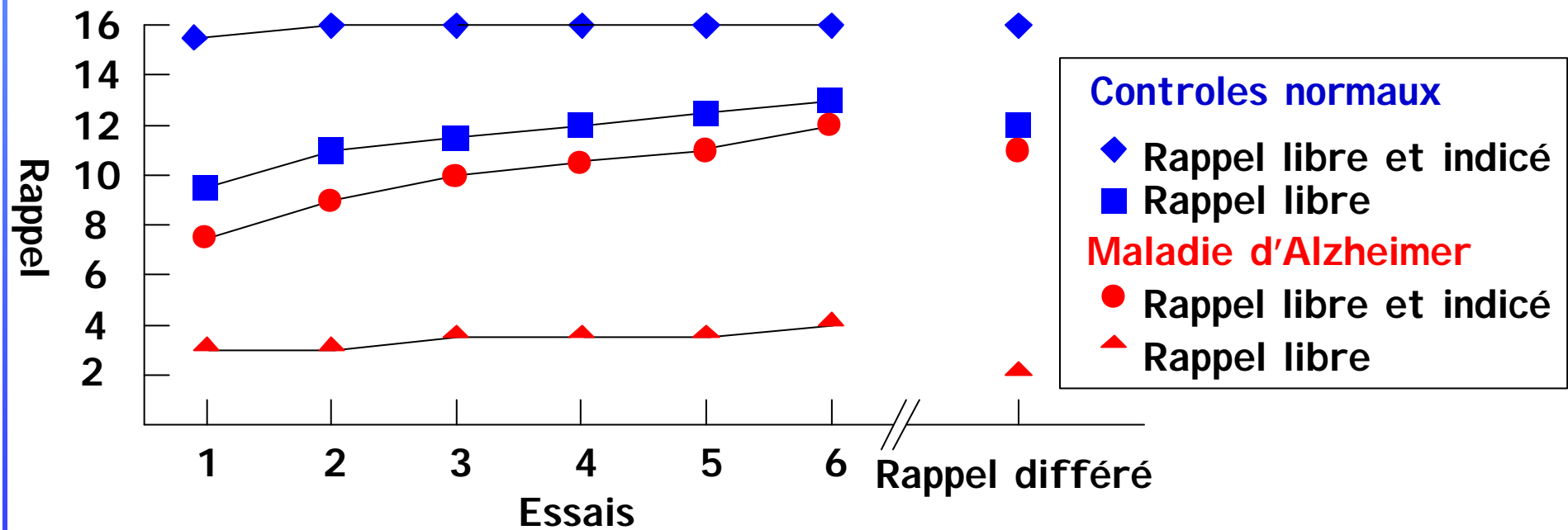
# Outils cognitifs



## Profil cognitif global



## Rappel libre et indicé





## Test de GROBER et BUSCHKE

Catégories	Items	Ident.	R immédiat					R. L. 1	R. I. 1	R. L. 2	R. I. 2	R. L. 3	R. I. 3	C.R.L.	C.R.L. I.
			1	2	3	4	5								
Poisson	Hareng														
Vêtement	Gilet														
Jeu	Domino														
Fleur	Jonquille														
Profession	Dentiste														
Fruit	Groseille														
Matériau	Cuivre														
Inst. Musique	Harpe														
Oiseau	Mésange														
Arbre	Tilleul														
Sport	Judo														
Légume	Céleri														
Danse	Valse														
Maladie	Rougeole														
Meuble	Tabouret														
Mat. Scol	Géographie														
Totaux partiels							/16	/16	/16	/16	/16	/16			
Totaux		/16	/16					/16		/16		/16			
Persévérations															
Intrusions															
Interférences															
Total des 3 rappels libres :		/48													
Total des 3 rappels indicés :		/48	Réactivité aux indices de rappels :		%										
Total rappels libres + rappels indicés :		/48													

## **Test de GROBER et BUSCHKE**

**Les mots sont lus et encodés avec un indiçage sémantique (quel est le nom du poisson?). Suivent 3 rappels libres et 3 rappel indicés, Reconnaissance Et enfin un rappel différé après 20 minutes. Si la somme des 3 rappels est inférieure à 44 alors on peut supposer qu'il y a une atteinte pathologique. On tient compte des intrusions et des persévérations.**

## Trail Making Test de REITAN

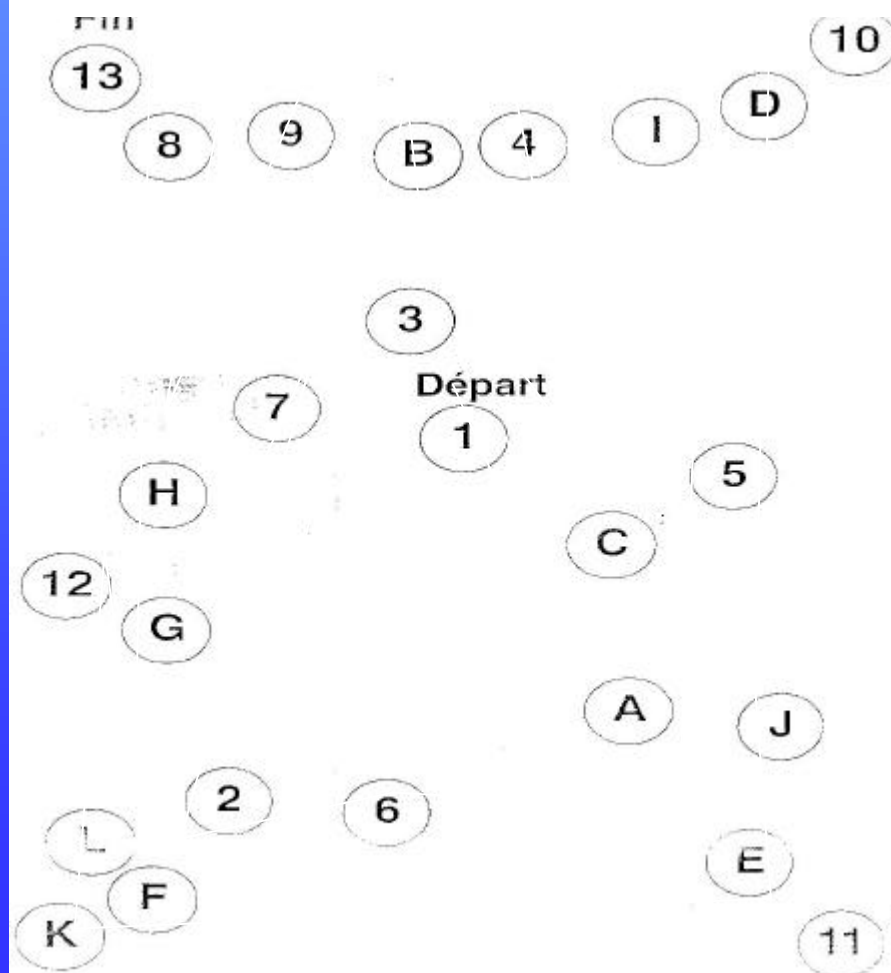
Test de flexibilité réactive qui fait également intervenir les capacités visio-motrices.

Dans la partie A, le sujet doit relier les chiffres dans l'ordre croissant.

Dans la partie B, il doit relier alternativement et dans l'ordre croissant des nombres et des lettres

# Trail Making Test de REITAN

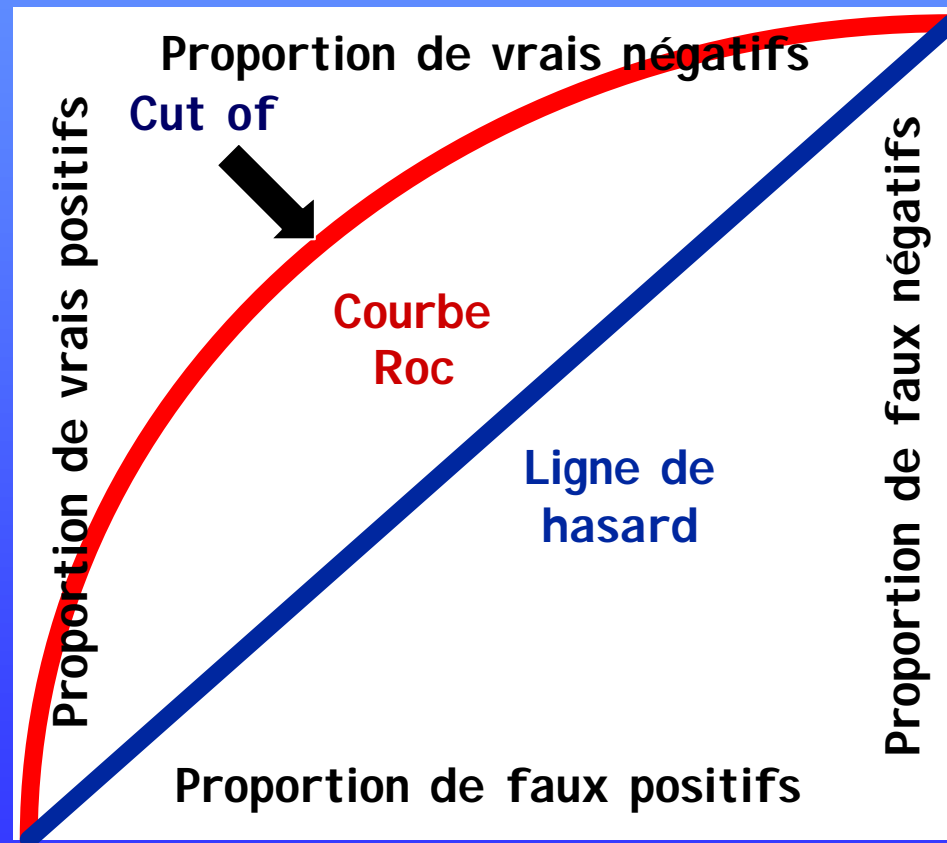
## Trail Macking Test B



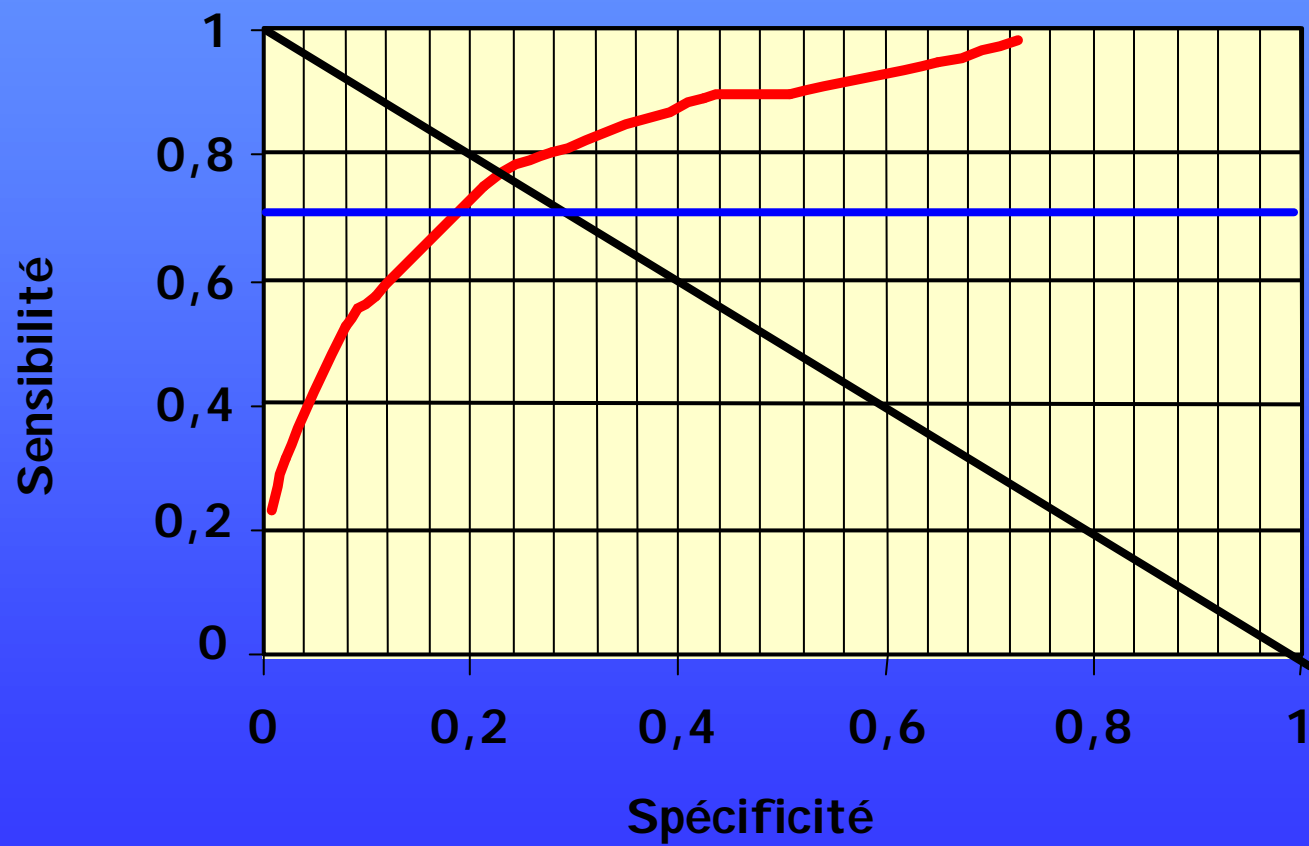
## Epreuve des 12 mots

ESSAI N° 1	ESSAI N° 2	ESSAI N° 3	SCORE
Lapin Bureau Epaule Fontaine Cerceau Essence Chaussette Armure Echelle Chignon Piano Plafond	Lapin Bureau Epaule Fontaine Cerceau Essence Chaussette Armure Echelle Chignon Piano Plafond	Lapin Bureau Epaule Fontaine Cerceau Essence Chaussette Armure Echelle Chignon Piano Plafond	Somme des 2 meilleurs essais divisée par 2
SCORE 1/12	SCORE 2/12	SCORE 3/12	TOTAL sur 12

## Comment rationaliser les décisions



## Epreuve des 12 mots : courbe ROC



## Comparaison de trois populations

CARACTERISTIQUES	N	MCI	MA
Nombre de sujets	12	43	22
Age moyen	66,67	70,28	76,41
MADRS (60)	9,92	10,09	6,36



<b>EPREUVES</b>	<b>N</b>	<b>MCI</b>	<b>MA</b>
Mac-Nair (45)	21,08	21,40	17,36
IADL	16,2	21,4	23,4
12 Mots (12)	9	7,19	5,58
MMS total (30)	28,25	27,07	21,64
MMS rappel (3)	2,00	1,63	0,27
GB total (48)	46,25	41,02	22,64
GB rappel libre (48)	26,20	21,73	8,60
GB rappel indicé	20,00	21,33	19,47
GR rappel différé (16)	15,86	14,55	10,00
GB intrusions	0,33	2,84	7,24
TMTB (%)	60,83	46,98	11,14
BOSTON (80)	51,6	45,83	45,87
ISAACS	37,31	32,05	31,25
DO 80 (80)	77,92	77,74	69,09
REY (mémoire) (100)	31,67	14,88	3,41

# Epreuve des 12 mots

7

ARCD	M	9,00	
	ET	10,94	7,10
MCI	M		7,19
	ET	9,27	5,10
MA	M		5,58
	ET		7,05

## GOBER et BUSCHKE : Score global

44

ARCD	M	46,25			
	ET	47,47 45,03			
MCI	M		41,02		
	ET	48	33,41		
MA	M		22,64		
	ET		34,60	10,68	

## GROBER et BUSCHKE : rappel libre

22

ARCD	M	26,20			
	ET	29,75	22,65		
MCI	M	21,73			
	ET	27,52	15,94		
MA	M			08,60	
	ET			13,98	03,22

## GROBER et BUSCHKE : rappel différé

14

ARCD	M	15,86		
	ET	16,00	15,49	
MCI	M		14,55	
	ET	16,00		12,91
MA	M			10,00
	ET			13,12

## Trail Macking Test B

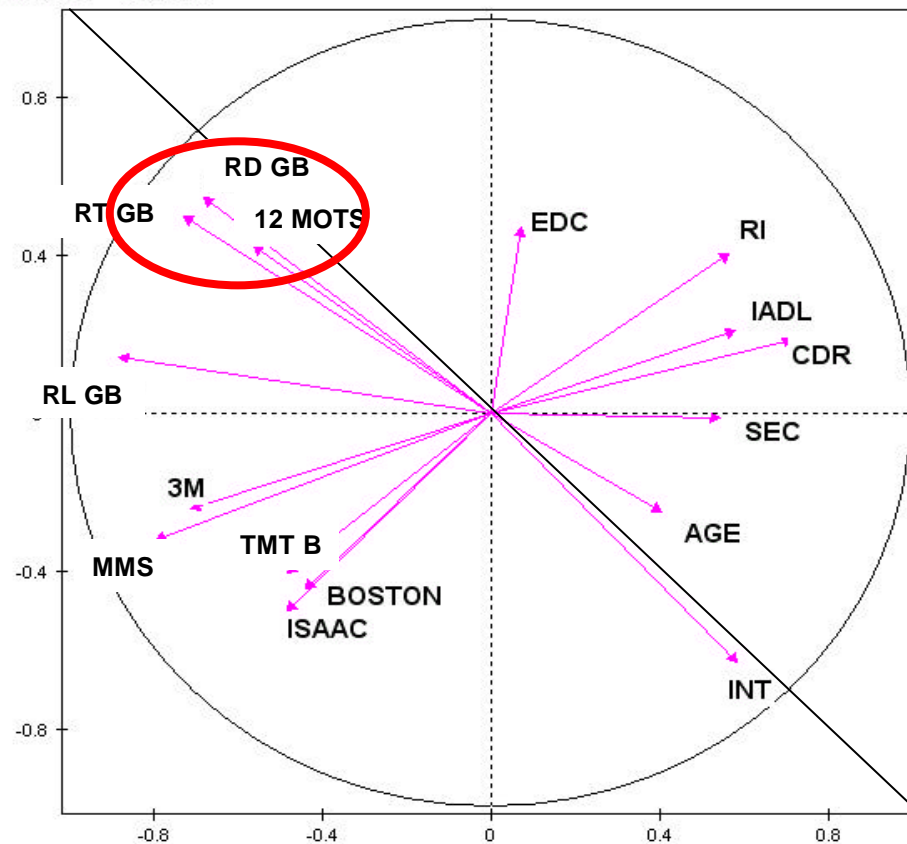
25%

ARCD	M	60,83		
	ET	87,87	33,79	
MCI	M		46,98	
	ET		75,81	18,15
MA	M			11,14
	ET			24,23
				0

## Corrélation des différents tests entre eux

IMPORTANCE  
DES  
TROUBLES MNESIQUES

Facteur 2 - 15.24 %



Facteur 1 - 36.62 %

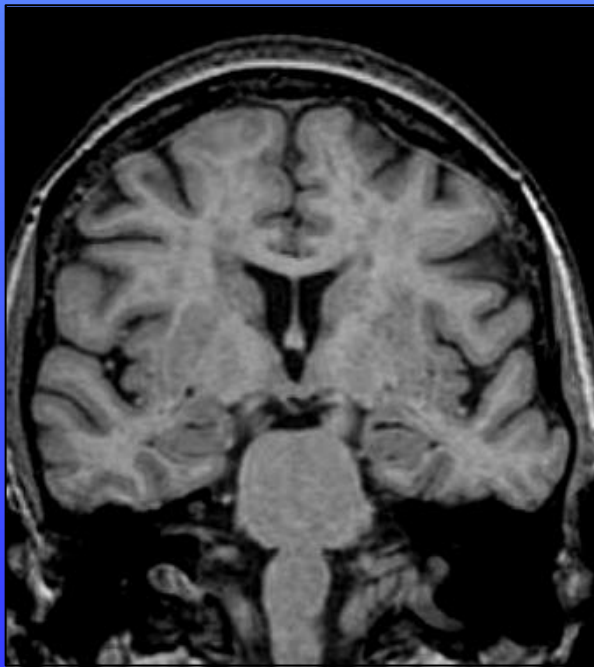
GRAVITE DE LA  
MALADIE

# NEURO-IMAGERIE

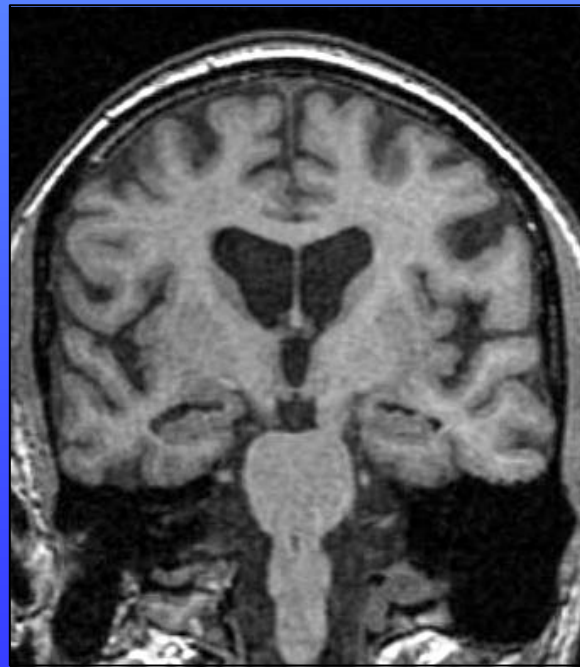


## Mesure de l'atrophie hippocampique en IRM

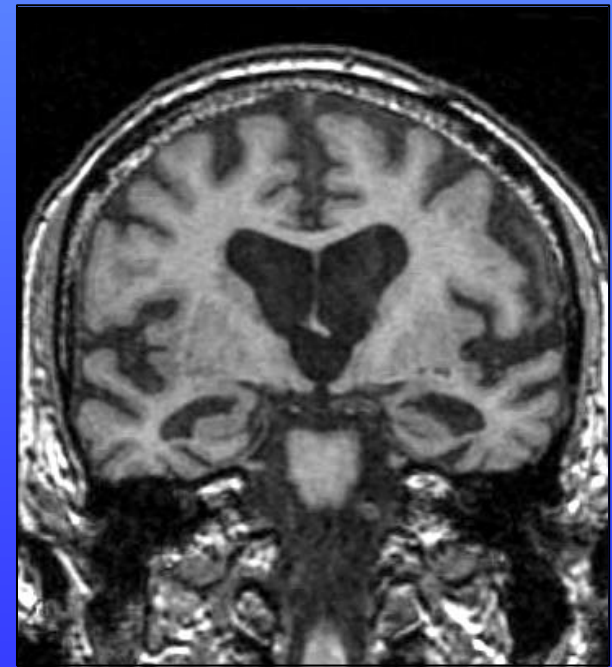
Comparaison MCI, MA, N



70 ans NORMAL



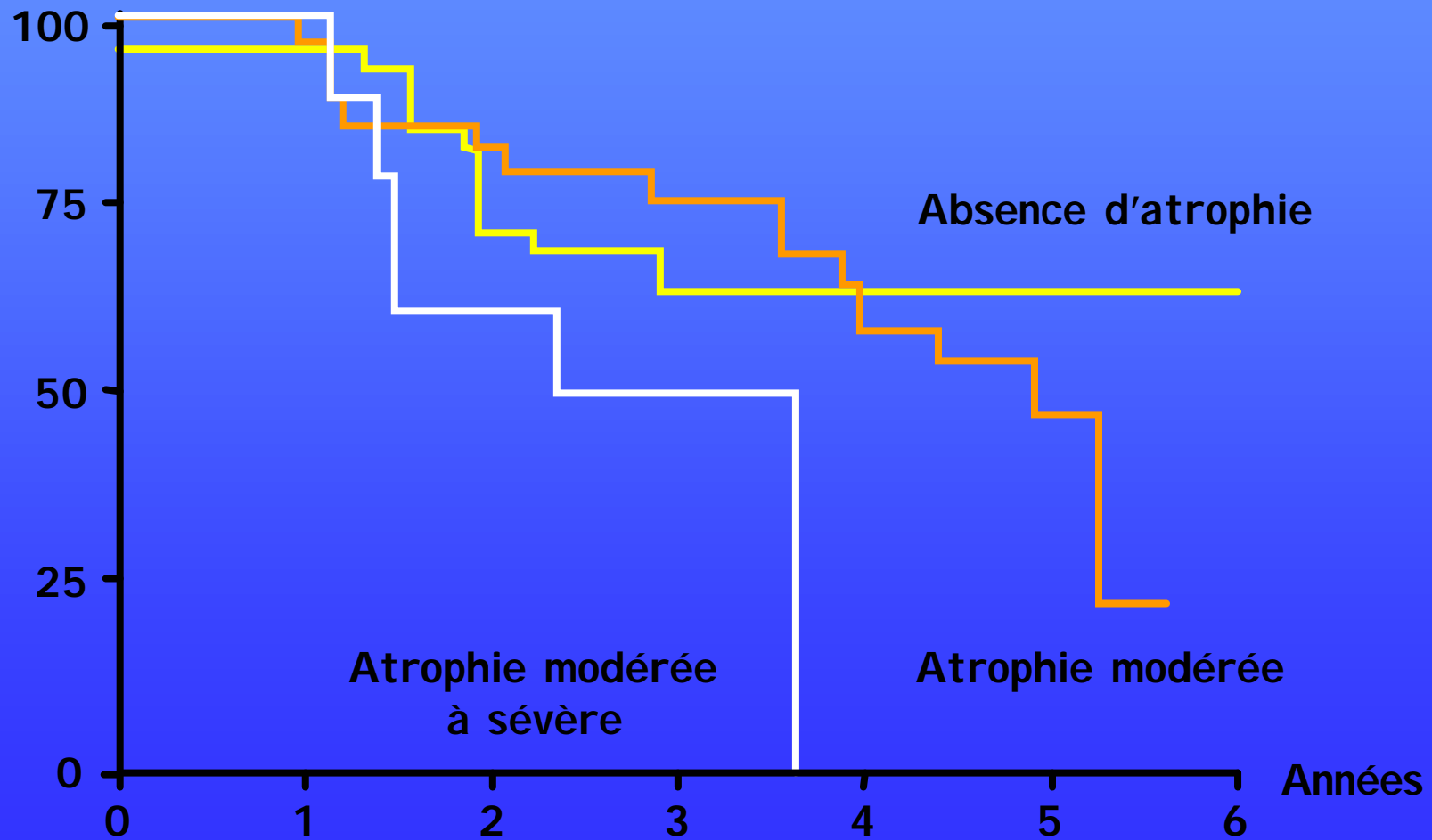
70 ans MCI



74 ans MA

# Mesure de l'atrophie hippocampique en IRM

## Pronostic évolutif



## Mesure de l'atrophie hippocampique en IRM

### Corrélation neuropsychologie-IRM

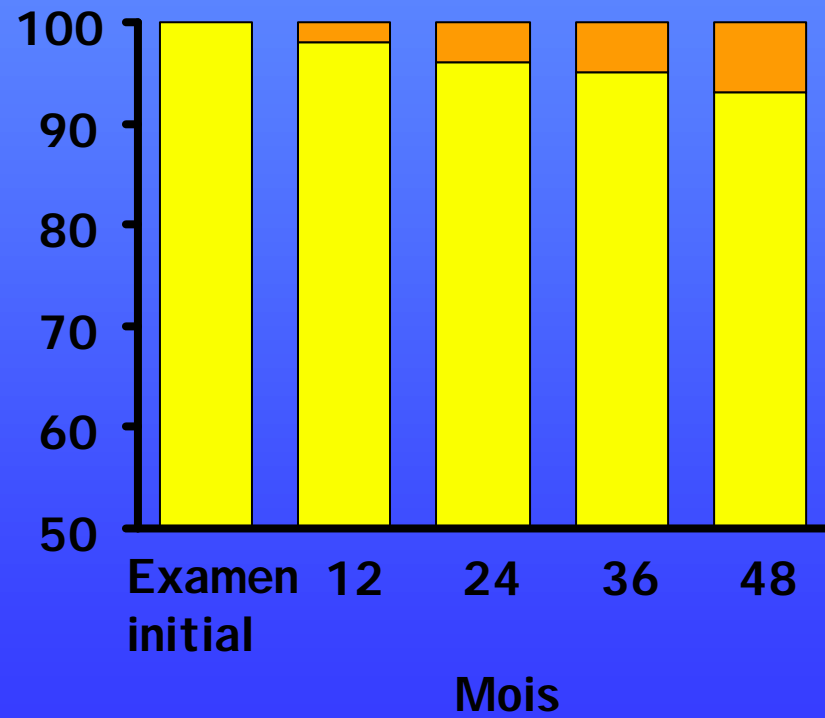
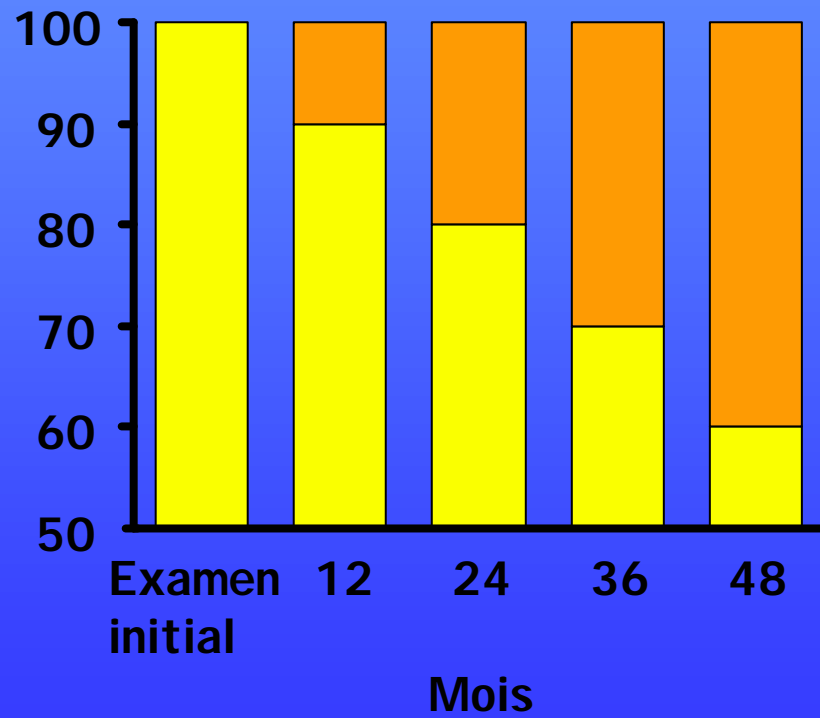
Tests neuropsychologiques et imagerie	Taux annuel de changement	% annuel de changement (N=192)	% de Declineurs
ADAS-Cog	+ 4,1	+ 16,4	60
MMSE	- 1,9	- 8,4	64
GDS	0	0	38
Volume hippocampique total (mm3)	- 221	- 4,6	99
Volume total de la corne temporale (mm3)	+ 616	+ 16,1	85

**CONVERSION**

# Conversion

MCI → MA 12%/ans

Contrôles → MA 1-2%/an



## Pourcentage annuel de conversion

R.C. PETERSEN (2001)

ETUDE	SUJET	AGE	CRITERE	SUIVI	%
MGH	123	72	CDR 0,5	3	6
MAYO-CLINIC	66	81	MCI	4	12
SEATTLE	21	74	Tr mémoire	3,8	12
TORONTO	107	74	Tr mémoire	2	14
COLUMBIA	127	66	CDR 0,5	2,7	15
NYU	32	71	GDS	2,2	25

## Mode de conversion

R.C. PETERSEN (2001)

TYPE DE MCI	EVOLUTION PROBABLE
MCI amnésique	Maladie d'ALZHEIMER Dépression Démence vasculaire
MCI non amnésique	Démence fronto-temporale Démence à corps de LEWY Démence vasculaire

## Prédiction de conversion

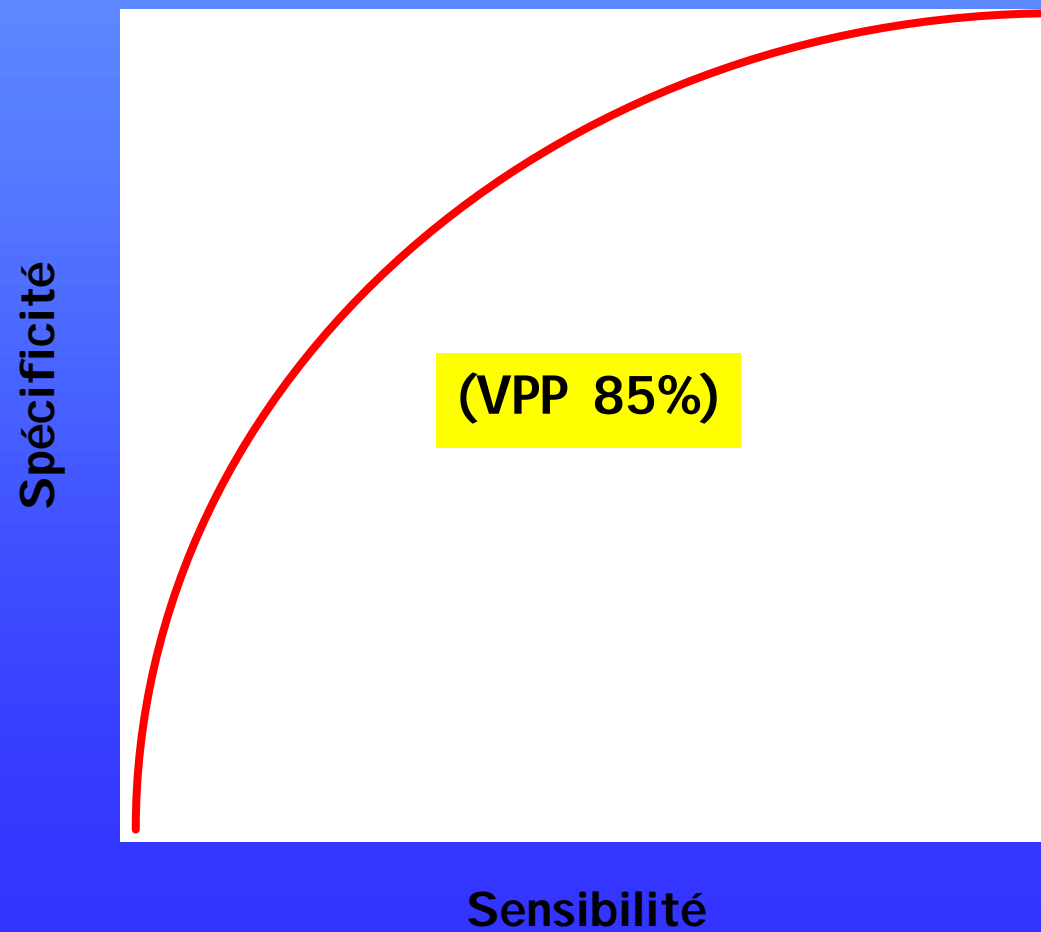
P. CHEN, G. (2000).

TESTS COGNITIFS	VALEUR PREDICTIVE
Rappel différé de liste de mots	80,6%
Apprentissage de liste (3 <sup>ème</sup> essai)	78,7%
Apprentissage de liste (1 <sup>er</sup> essai)	77,4%
Trail Making Test B	77,3%
Rappel différé de récit	74,9%
Rappel immédiat de récit	73,1%
Fluence verbale catégorielle	72,9%
MMS (score global)	72,6%



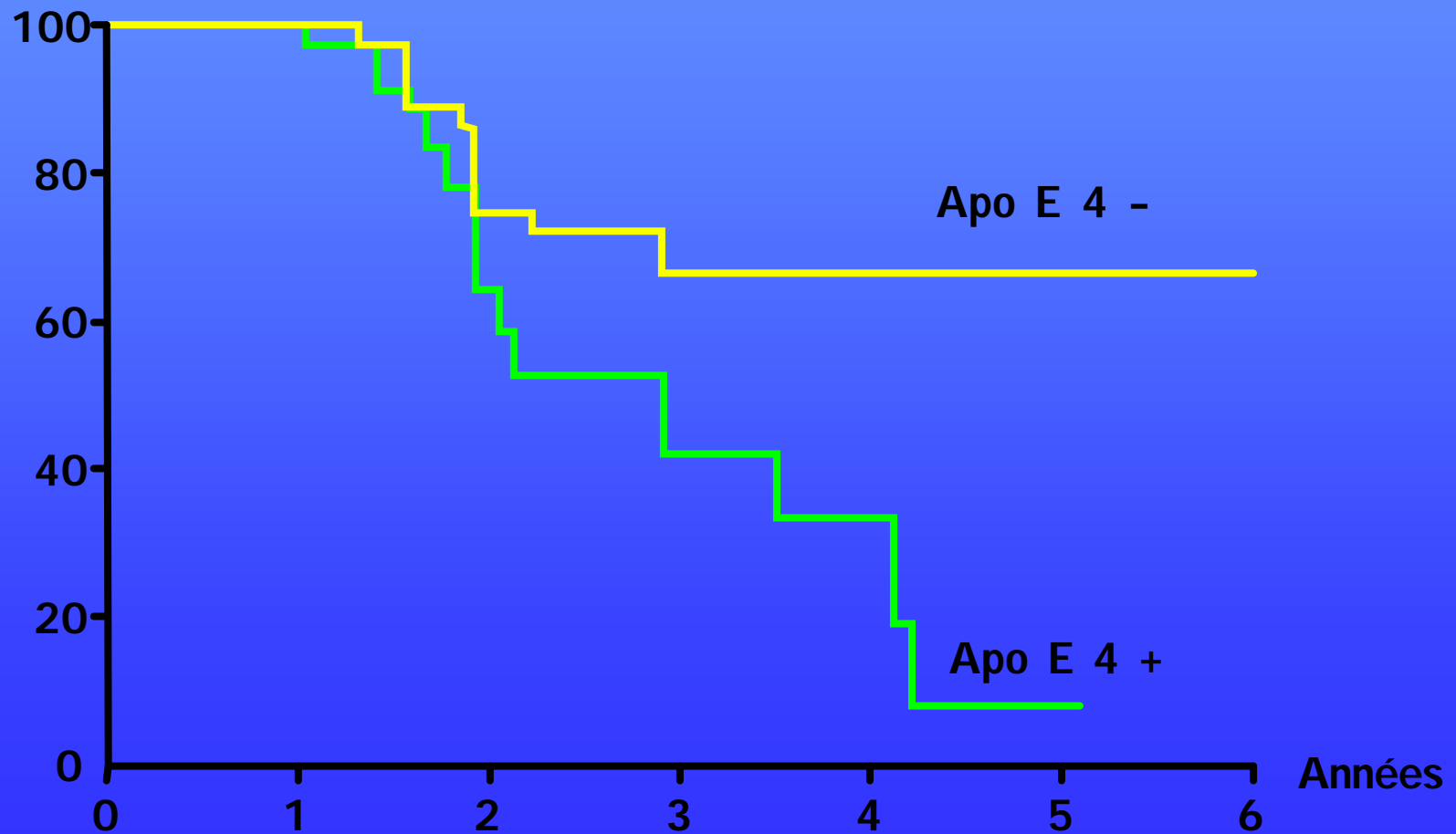
## Tests discriminant le mieux MCI/normaux

Rappel différé de liste de mots + TMT B



# Facteurs de conversion

## Génotype Apo E



## Signes de conversion

E. GROBER, H. BUSCHKE (1987).

TEST DE GROBER ET BUSCHKE				
	Rappel libre	Rappel différé	Indiçage	Intrusions
N	+	+	+	-
MCI	-	+	+	-
MA	-	-	-	+

**CONCLUSION**

# Bases du traitement

Selon le stade évolutif

**Prévention  
Primaire**

**Normal**

**Facteurs  
de risque  
Prévention  
de la MA**

**Maladie d'Alzheimer  
Pré-symptomatique**

**Mémantine  
Immunothérapie  
Antisécrtases**

**Prévention  
Secondaire**

**MCI**

**Stimulation  
cognitive  
AINS  
Statines  
Ginkobiloba  
Anti-Tau**

**Traitement**

**Maladie  
d'Alzheimer**

**Anti  
Cholinestérasiques  
Traitement  
des troubles du  
comportement**