



À quels patients proposer illumina® ?

Expérience tirée d'un cas clinique

Margherita Alberoni

Unité de rééducation neurologique, IRCCS Santa Maria Nascente, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milan

Introduction

Le cas clinique proposé est celui d'un patient pour lequel a été posé un diagnostic de déficit cognitif léger (un trouble également appelé « mild cognitive impairment » ou MCI) de type amnésique, suivi en continu durant deux ans par le service de consultations externes pour les cas d'Alzheimer de notre établissement.

L'entité nosologique du déficit cognitif léger ou MCI, introduit par Petersen et ses collaborateurs de la Clinique Mayo durant les années 90, a fait l'objet de révisions et de compléments au cours des 15 dernières années (1).

L'étiquette diagnostique du MCI s'applique à des personnes qui présentent des troubles cognitifs sans être affectées de démence, dont le déficit cognitif est documenté dans les antécédents médicaux, rapporté par le sujet lui-même ou par des proches et/ou mis en évidence par les scores déficitaires de tests cognitifs ou par une dégradation de ces scores au fil du temps, avec une conservation des activités simples de la vie quotidienne et des performances quasiment normales dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne. La dégradation cognitive peut concerner un domaine unique (la mémoire le plus souvent, ou autres) ou bien affecter plusieurs domaines cognitifs (Fig.1)

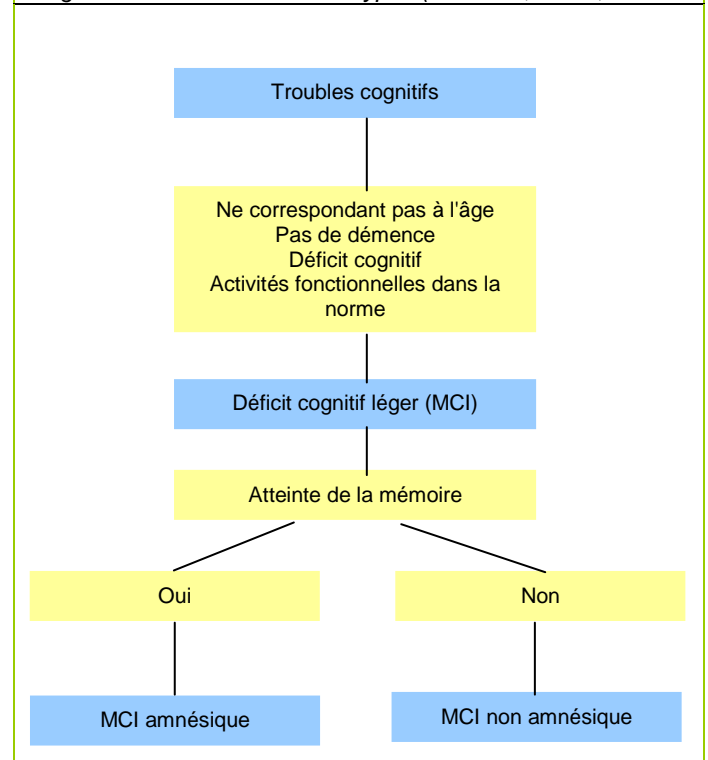
La moitié environ des sujets présentant ce trouble développe dans les trois ans qui suivent le diagnostic d'une démence confirmée, avec un taux de conversion de 10 à 15 % par an (2,3). La prévalence du MCI au sein de la population âgée varie entre 3 et 6 % selon les critères et les méthodes utilisés pour le diagnostic (4,5), et atteint même 15 % dans l'étude « *Mayo Clinic Study of Aging* » (6).

Il n'existe pas de traitements pharmacologiques recommandés pour cette affection ; et notamment il n'existe pas de preuves à l'appui d'une efficacité des anticholinestérasiques sur la progression vers la démence, tandis que les effets secondaires de ces agents sont fréquents et conséquents (7).

Il existe par conséquent un consensus sur le fait que le MCI constitue une cible privilégiée pour la compréhension des mécanismes d'apparition et d'évolution de la démence et pour une intervention de

type préventif/précoce qui, si elle était efficace, exercerait un impact considérable en termes de santé publique.

Figure 1.
Diagramme de flux du processus décisionnel pour poser un diagnostic de MCI et ses sous-types (Petersen, 2004 ; mod.)



Antécédents médicaux

L.G., homme de 77 ans. Par le passé, commerçant ; à la retraite depuis 12 ans. Il se rend au service de consultations externes pour une première visite en décembre 2012, accompagné de sa femme, pour des troubles de la mémoire.

Il présente comme antécédents médicaux distants : une néoplasie des cordes vocales, opérée six ans auparavant ;



des antécédents de thrombose rétinienne ayant affecté l'œil droit, avec suivi d'un traitement antiagrégant plaquettaire ; une hypercholestérolémie légère à modérée ; une légère hypertension. Antécédents familiaux négatifs pour la démence. Traitements médicamenteux en cours au moment de la première visite : simvastatine 20 mg ; doxazosine 2 mg, acide acétylsalicylique 160 mg ; brotizolam 0,25 mg.

Tableau clinique

Au cours des deux dernières années, le patient et sa femme ont constaté une dégradation progressive de la mémoire antérograde. Pour se rappeler ses rendez-vous et engagements, le patient doit impérativement s'appuyer sur des moyens externes. Il s'agit quoi qu'il en soit d'une personne habituée, pour des raisons professionnelles, à noter les choses à faire. Il signale toutefois qu'à présent ces notes lui sont indispensables. Si la mémoire incidente s'est indiscutablement détériorée, il se rappelle en revanche de manière appropriée les événements notables et les informations importantes. Une évolution négative de la mémoire topographique n'est pas signalée. La mémoire visuelle du sujet, en particulier pour des visages familiers, est en revanche quelque peu affaiblie (il lui est déjà arrivé de ne pas reconnaître des ex-clients avec lesquels il avait eu des contacts fréquents). Dernièrement des tendances dépressives se sont accentuées, en particulier sous la forme d'une idéation à caractère pessimiste avec des préoccupations pour son avenir.

Une IRM cérébrale effectuée en mars 2010 avait montré une condition d'atrophie corticale et en moindre mesure sous-corticale, en l'absence de signes neuro-radiologiques de signification focale.

À l'examen clinique neurologique, le patient est alerte, lucide, orienté et collaboratif. Mémorisation appropriée d'une courte liste (5/5) ; rappel différé lacunaire (1/5 rappel différé spontané ; 2/5 identification parmi des éléments parasites). Absence de signes neurologiques focaux de type déficitaire. Les tests de coordination sont positifs. Les nerfs crâniens sont intacts. La station debout et la marche sont dans la norme. Les réflexes ostéotendineux ne montrent pas d'asymétrie notable. La réponse à une stimulation cutanée plantaire est incorrecte à gauche.

Évaluations effectuées

Le patient a été soumis en janvier 2013 à une évaluation neuropsychologique au moyen d'une batterie de tests standardisés et étalonnés sur la population italienne, qui incluaient les essais suivants :

- le Mini Mental State Examination (MMSE) (8), un test largement utilisé pour le dépistage des démences (9) ;

- des essais de dénomination de figures ;
- le Token Test, pour l'évaluation de la compréhension orale (10) ;
- des essais de fluence verbale phonémique et sémantique (11) ;
- les Matrices progressives colorées de Raven (12) pour l'évaluation des capacités de raisonnement abstrait non verbal ;
- le Test de l'horloge (13), un instrument de dépistage rapide et simple à administrer, permettant de mettre en évidence une atteinte globale des fonctions corticales qui caractérisent le fonctionnement cognitif : ce test évalue les fonctions visuelles et spatiales, la praxie constructive, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, la conceptualisation abstraite et la représentation symbolique. L'étalonnage italien du test est celui publié par Caffarra et coll. (14) ;
- le Test de reproduction de la figure complexe de Rey pour l'évaluation des capacités de praxie constructive et de la mémoire visuelle à long terme (15) ;
- le test Free and Cued Selective Reminding (FCSRT) (16,17), un test de mémoire qui permet de garantir et contrôler la codification efficace des stimulus et d'évaluer l'impact de la facilitation sur le rappel par le biais de suggestions sémantiques. Il a été démontré que le FCSRT est en mesure de diagnostiquer la présence d'une démence (18), d'établir une distinction entre la maladie d'Alzheimer et les autres formes de démence (19,20) et de prévoir la progression du MCI vers une démence de type Alzheimer (21). Un étalonnage italien de ce test a été récemment publié (22).

Le test prévoit l'apprentissage de 12 stimulus et il est divisé en deux parties, une phase de codification et une phase de rappel. Durant la phase de codification, le sujet doit indiquer et nommer l'image de l'élément qui correspond à la catégorie sémantique fournie par l'examineur (par exemple : parmi ces images, l'une représente un légume. De laquelle s'agit-il ?) ; la phase de codification s'achève uniquement lorsque le sujet a terminé l'apprentissage des 12 éléments, après contrôle de cet apprentissage. La phase de travail de mémoire comporte des essais de rappel immédiat et différé, libre et avec des suggestions sémantiques. La phase de rappel immédiat comporte trois tests, chacun étant précédé d'une tâche perturbante d'une durée de 20 secondes (par exemple compter à l'envers à partir de 100).



Pour le rappel immédiat libre, il est demandé au sujet de se rappeler dans l'ordre de son choix du plus grand nombre possible d'éléments précédemment présentés. La limite de temps est de deux minutes.

Au terme du rappel libre, le sujet passe au rappel immédiat « facilité » (à l'aide de suggestions) au cours duquel, pour les seuls éléments omis par le sujet durant le rappel libre, l'examineur lui fournit un indice sémantique et lui demande de se rappeler de l'élément correspondant (par exemple : Parmi les images que vous avez mémorisées se trouve un légume. Duquel s'agissait-il ?).

Après 30 minutes de tâches perturbatrices non verbales, le sujet passe à la phase de rappel différé, divisée elle aussi en un rappel libre puis, pour les éléments oubliés, un rappel « facilité » grâce à la suggestion sémantique.

Le test aboutit aux notes suivantes :

- Rappel immédiat libre (Immediate Free Recall, IFR) : somme des éléments mémorisés lors des essais de rappel libre (intervalle de 0 à 36) ;
- Rappel immédiat total (Immediate Total recall, ITR) : somme des éléments mémorisés globalement lors des essais de rappel immédiat libre et facilité (intervalle de 0 à 36) ;
- Rappel différé libre (Deferred Free Recall, DFR) (intervalle de 0 à 12) ;
- Rappel différé total (Deferred Total Recall, DTR) : somme des rappels différés libres et différés facilités ;
- Indice de sensibilité aux suggestions sémantiques, qui est calculé par le biais de la formule suivante : ISC (Index of Sensitivity to Cueing) : $IFR-ITR/IFR-36$; l'indice de sensibilité aux suggestions sémantiques (ISC) permet d'évaluer dans quelle mesure les suggestions sémantiques aident le sujet à récupérer les informations demandées (23). Ainsi si un score de 30 a été obtenu au rappel immédiat libre (IFR) et un score de 36 au rappel immédiat total (ITR), la valeur de l'indice de sensibilité aux suggestions sémantiques est de 1.
- Nombre d'intrusions.

Les résultats des tests neuropsychologiques de janvier 2013 sont reportés dans le tableau I. Le score au MMSE s'est avéré pathologique après correction pour l'âge et la scolarité (23,7/30, valeur seuil 24) de même que s'est avéré pathologique le score au test de l'horloge, où le patient a commis des erreurs de nature sémantique

(chiffres erronés et aiguilles indiquant une mauvaise heure).

Les tests documentaient l'existence d'une désorientation temporelle et d'un déficit de la mémoire, avec des résultats pathologiques aussi bien aux tests de rappel différé de la figure de Rey qu'aux tests de rappel immédiat (libres et totaux) et différé du FCSRT. L'exploitation des suggestions sémantiques par le patient était inférieure à la norme. Toutes les autres fonctions cognitives étudiées se sont avérées être essentiellement dans la norme, et le tableau semblait compatible avec une dégradation cognitive de degré léger avec une prévalence amnésique.

Une nouvelle IRM cérébrale effectuée en janvier 2013 montrait la présence de quelques lésions lacunaires hyperintenses sous-corticales ainsi qu'une légère atrophie cortico-sous-corticale.

Tableau I.
Test de janvier 2013 - résultats des évaluations

	s.b.	s.a.	valeur seuil	s.e.
Mini Mental State Examination	24	23,7	24	pathologique
Test du dessin de l'horloge	5/9		7	pathologique
Fonctions linguistiques				
Test de dénomination	39/40			
Token test	33,5	34,5	26,50	4
Fonctions mnésiques à long terme				
Figure de Rey – rappel	0	0	6,20	pathologique
FCSRT – rappel immédiat libre	15	17,97	19,6	0
FCSRT – rappel immédiat total	33		< 35	pathologique
FCSRT – rappel différé libre	0	0	6,32	0
FCSRT – rappel différé total	12		< 11	dans la norme
FCSRT – indice de sensibilité aux suggestions	17/21 = 0,8		< 0,9	pathologique
FCSRT – nombre d'intrusions	0		1	dans la norme
Fonctions exécutives				
Fluence phonémique	18	27	17	3
Fluence catégorielle	25	35	25	3
M.p. Raven – séries A, Ab, B	21	27,5	18	2
Fonctions praxiques				
Figure de Rey – copie	35	35,81	28	dans la norme
Échelle de Hamilton	6		14	dans la norme
Dominance manuelle				droite
s.b. = score brut ; s.a. = score ajusté ; s.e. = score équivalent ; 0 = pathologique ; 1 = limite ; 2, 3, 4 = normal ; ADL = 6/6 fonctions conservées ; IADL = 6/8 fonctions conservées.				



Les dosages de la vitamine B12 et du folate sérique étaient dans la norme, ainsi que l'homocystéinémie basale. Compte tenu de la sélectivité des troubles, qui touchent le domaine mnésique des tests, et de l'impact global des troubles de la mémoire sur la vie quotidienne, avec une autonomie conservée dans les activités instrumentales, le diagnostic établi a été celui de « déficit cognitif léger de type amnésique ».

Au vu de la présence de signes de dépression, un traitement antidépresseur a été introduit, avec 10 mg/jour d'escitalopram, et la prise d'antioxydants a été recommandée.

Suivi

Au contrôle effectué en juillet 2013, les troubles de la mémoire étaient dans l'ensemble stables. Le score au MMSE était encore de 24/30, et le patient restait pleinement autonome dans la gestion de ses finances ; il conduisait et prenait de façon autonome ses traitements médicamenteux. Sur le plan cardiaque, il n'existait pas de contre-indications au traitement par des anticholinestérasiques mais, au vu de la stabilité clinique, le diagnostic de MCI amnésique a été confirmé et un traitement par anticholinestérasiques n'a pas été instauré. En revanche *illumina*[®] a été introduit à raison d'un comprimé par jour, à prendre avec un repas.

Au contrôle réalisé en janvier 2014, les conditions neurologiques apparaissaient stables. Les troubles de la mémoire ne s'étaient pas aggravés. L'épouse a rapporté qu'à la maison, son mari était plus attentif, participatif et réactif. À l'époque de cette visite, le patient restait là encore pleinement autonome dans la gestion de ses finances ; il conduisait habituellement, sans difficultés liées à l'orientation topographique, et il conservait une vie active y compris sur le plan social (il fréquentait des amis, jouait aux cartes). Il continuait également à prendre de façon autonome ses traitements. Le score obtenu lors de cette visite au test MMSE a été de 24/30. Sur la base de l'évolution clinique positive, le diagnostic de MCI a été confirmé et le traitement par 1 comprimé par jour d'*illumina*[®] a été maintenu.

Le Tableau II présente les résultats des tests de contrôle neuropsychologiques effectués en janvier 2014 pour

surveiller l'évolution du tableau cognitif. La mémoire visuelle à long terme présentait une légère amélioration (rappel différé de la figure de Rey 4,5 contre 0) tandis que le déficit de la mémoire à long terme déjà documenté en janvier était confirmé, avec un oubli accéléré des nouvelles informations dans le test de mémoire différé (0/12 dans les deux évaluations du test de rappel libre du FCSRT) et en revanche une légère amélioration dans le rappel immédiat (21/36 contre 15). La capacité à exploiter la facilitation sémantique demeurait pathologique. L'on observait une légère dégradation aussi bien dans le test de fluence sémantique (de 25 à 21) que dans le test de praxie constructive (copie de la figure complexe de Rey, de 35 à 32),

Tableau II.
Test de janvier 2014 - résultats des évaluations

	s.b.	s.a.	valeur seuil	s.e.
Mini Mental State Examination	24	23,7	24	pathologique
Test du dessin de l'horloge	7/9		7	pathologique
Fonctions linguistiques				
Test de dénomination de Boston	13/15	13,75	9,8	4
Token test	33	34	26,50	4
Fonctions mnésiques à long terme				
Figure de Rey – rappel	4,5	7,47	6,20	limite
FCSRT – rappel immédiat libre	21	23,97	19,6	2
FCSRT – rappel immédiat total	33		< 35	pathologique
FCSRT – rappel différé libre	0	0	6,32	0
FCSRT – rappel différé total	12		< 11	dans la norme
FCSRT – indice de sensibilité aux suggestions	0,8		< 0,9	pathologique
FCSRT – nombre d'intrusions	0		1	dans la norme
Fonctions exécutives				
Fluence phonémique	18	27	17	3
Fluence catégorielle	21	31	25	2
M.p. Raven – séries A, A _B , B	20	26,5	18	2
Fonctions praxiques				
Figure de Rey – copie	32	32,81	28	limite
Échelle de Hamilton	6		14	dans la norme
Dominance manuelle				droite

s.b. = score brut ; s.a. = score ajusté ; s.e. = score équivalent ;
0 = pathologique ; 1 = limite ; 2 , 3, 4 = normal ; ADL = 6/6 fonctions conservées ;
IADL = 6/8 fonctions conservées.



avec des scores qui restaient toutefois dans la normale par comparaison avec la population saine de référence. Le tableau clinique, affichant essentiellement une stabilité des troubles de la mémoire, était également confirmé lors de notre dernière visite, effectuée en novembre 2014. Des difficultés dans la mémoire épisodique et prospective persistaient (le sujet ayant habituellement recours à des aides externes, de façon quasi-systématique), mais sans modifications du niveau d'autonomie, et l'épouse confirmait qu'elle trouvait son mari plus actif et réactif. Le score obtenu au test MMSE à cette occasion était de 25/30. Ainsi, compte tenu de la stabilité clinique, le diagnostic de MCI amnésique a été confirmé et la prise d'*illumina*[®] à raison d'1 comprimé par jour a été maintenue.

Discussion

Dans le cas décrit ci-dessus, le tableau cognitif est demeuré essentiellement stable au cours de la période d'observation, qui s'est étalée sur près de deux ans. Après l'introduction d'*illumina*[®], un complément alimentaire contenant un extrait de *Bacopa monnieri*, un extrait d'*Haematococcus pluvialis* (astaxanthine), de la phosphatidylsérine issue du soja et de la vitamine E d'origine végétale, les proches ont constaté une amélioration globale du patient sur le plan cognitif, en particulier son niveau d'attention et de participation à l'environnement, bénéfique qui s'est maintenu au cours des 16 mois consécutifs d'observation. L'amélioration clinique a été documentée également sous la forme d'une amélioration de certains points du test MMSE et par une légère amélioration des résultats à d'autres tests

du patient. La stabilisation des déficits mnésiques a été documentée par les résultats à un test spécifiquement conçu pour l'étude des difficultés de mémorisation et de rappel mnésique des patients affectés par la maladie d'Alzheimer prodromique (24,25).

Tout en étant essentielle à des fins diagnostiques, une évaluation neuropsychologique analytique peut permettre d'analyser également la progression des déficits cognitifs dans le temps et d'identifier à un stade précoce et prévoir une évolution vers la démence du tableau de MCI (26,27).

L'observation clinique et les tests d'évaluation effectués sur ce cas unique sont en ligne avec les résultats de l'étude observationnelle de Zannotta et coll. (28), qui a constaté une amélioration dans les différents sous-tests de l'échelle Alzheimer Disease Assessment Scale – partie cognitive (ADAScog) et dans le Test de l'horloge chez un groupe de patients affectés par un déficit cognitif léger, tout en observant en outre que l'effet positif du traitement était corrélé avec le niveau initial de MMSE, suggérant l'intérêt potentiel du traitement par *illumina*[®] grâce à ses actions anti-inflammatoires, antioxydantes et de protection sur la membrane plasmique et mitochondriale, particulièrement dans les formes très précoces de MCI.

Bien évidemment seules des études plus amples, randomisées et contrôlées, pourront confirmer l'impression positive qui ressort de l'observation de cas individuels, particulièrement du fait que les patients affectés par un MCI se caractérisent par une large variabilité individuelle des modalités et délais d'évolution du tableau clinique (1).



Bibliographie

1. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C et al. Mild Cognitive impairment: a concept in evolution. *J Int Med* 2013;275:214-228.
2. Petersen, R. C. (ed.) Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press, 2003.
3. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004;18:87-93.
4. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-1689.
5. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63:115-121.
6. Petersen RC, Roberts RO, Knopman D et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology* 2009;66:1447-1455.
7. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009132.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
9. Measso G, Cavazzeran F, Zappalà G et al. Il Mini Mental State Examination: studio normativo di un campione random della popolazione italiana. *Develop Neuropsychol* 1993;9:77-85.
10. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J Neurol Sci* 1987; Suppl.6.
11. Novelli G, Papagno C, Capitani E et al. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali (normative values of three tests of lexical production). *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria* 1986 ;47:477-506.
12. Basso A, Capitani E, Laiacona M. Raven's coloured progressive matrices: normative values on 305 adult normal controls. *Functional Neurology* 1987;2 :189-194.
13. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(8):725-729.
14. Caffarra P, Gardini S, Zonato F et al. Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:982-988.
15. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F et al. Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 2002;22:443-447.
16. Buschke H. Cued recall in Amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984;6(4):433-440.
17. Grober E, Buschke H. Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developm Neuropsychol* 1987;3(1):13-36.
18. Grober E, Lipton R, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-832.
19. Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001;7:161-171.
20. Pillon B, Deweer B, Mitchon A et al. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology* 1994;44:1264-1270.
21. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology* 2007; 69(19):1859-1867.
22. Frasson P, Ghirelli R, Catricalà E et al. Free and cued selective reminding test: an Italian normative study. *Neurol Sci* 2011;32:1057-1062.
23. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E et al. The amnesic syndrome of ippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzh Dis* 2010;22:285-294.
24. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease; revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
25. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
26. Duara R, Loewenstein DA, Greig MT et al. Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, Clinical, and Imaging Features and Progression Rates. *Am J Geriatr Pschiatr* 2011;19:951-960.
27. Teng E, Tingus KD, Lu PH, Cummings JL. Persistence of Neuropsychological Testing Deficits in Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009;28: 168-178.
28. Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of Bacopa monnieri, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: a noncomparative, exploratory clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:255-230.