



Les troubles cognitifs

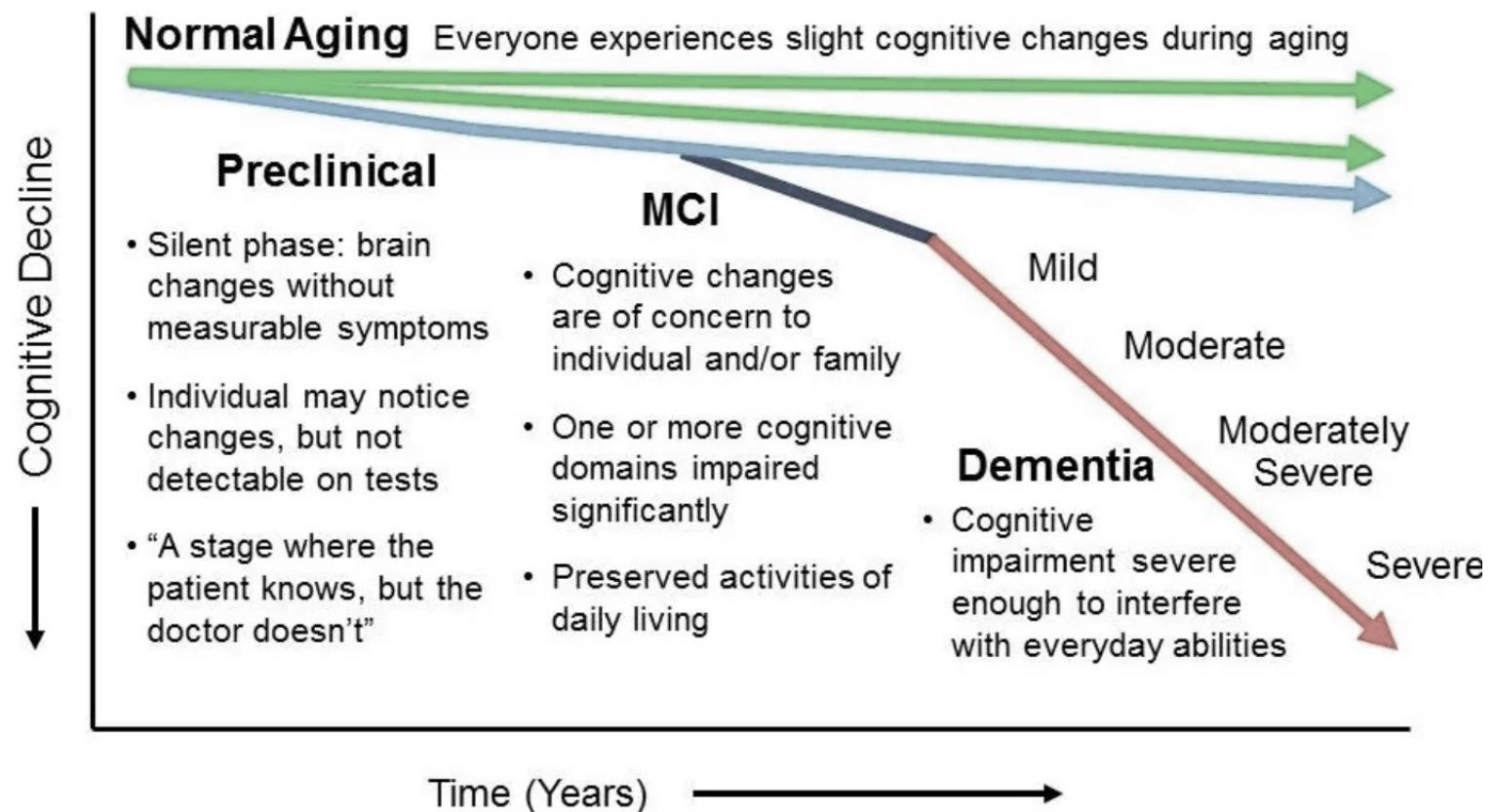
Aspects cliniques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques

Dr François MEYER

Back to medical school 2023



Terminologies et évolution



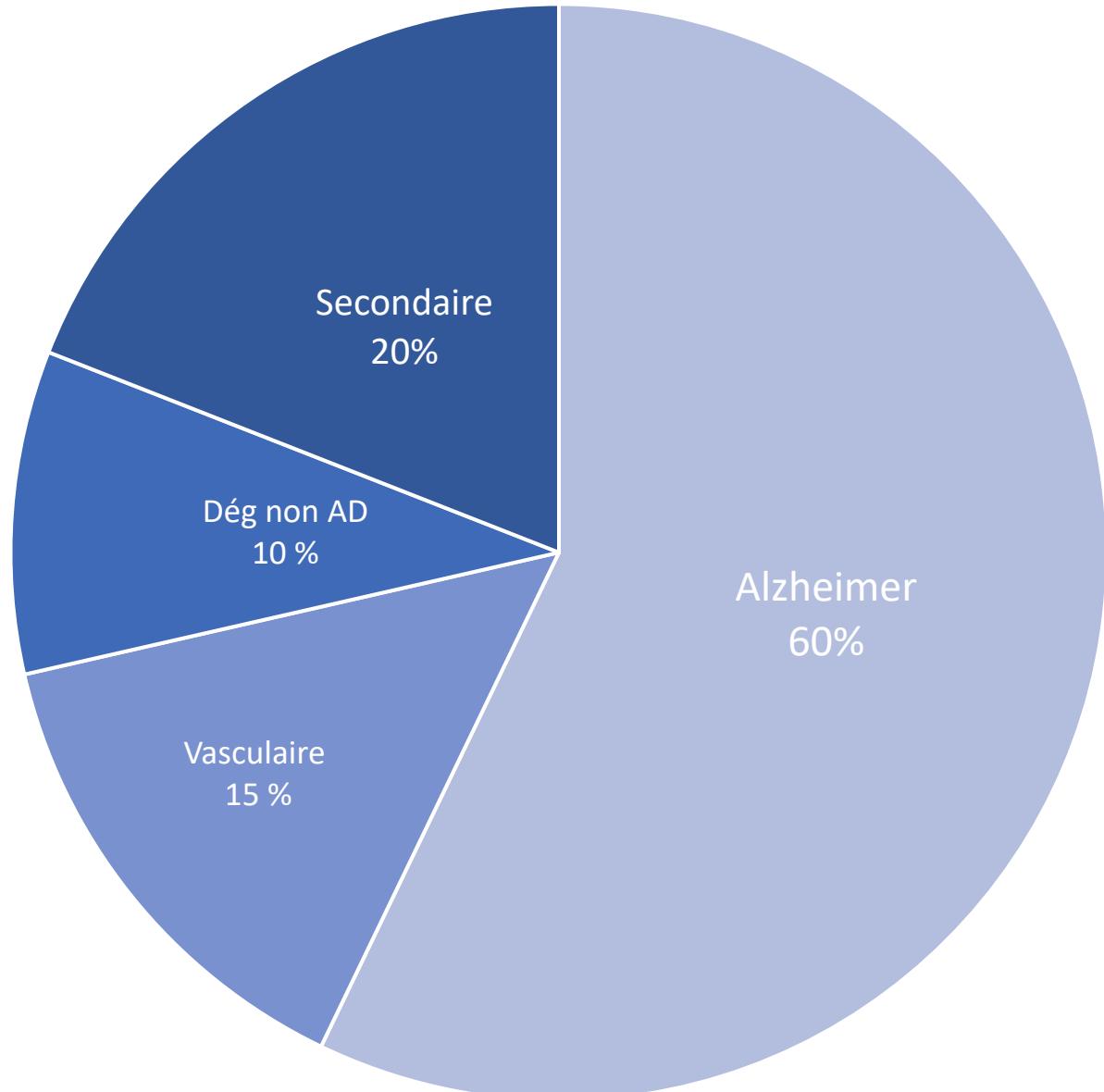


Epidémiologie

- **Prévalence :** 55 000 000 patients dans le monde
- 150 000 000 prévus en 2050
- **Incidence** 10 000 000 / an
- 7^{ième} cause de décès dans le monde
- 3 ♀ / 1 ♂



Etiologies



Démences secondaires

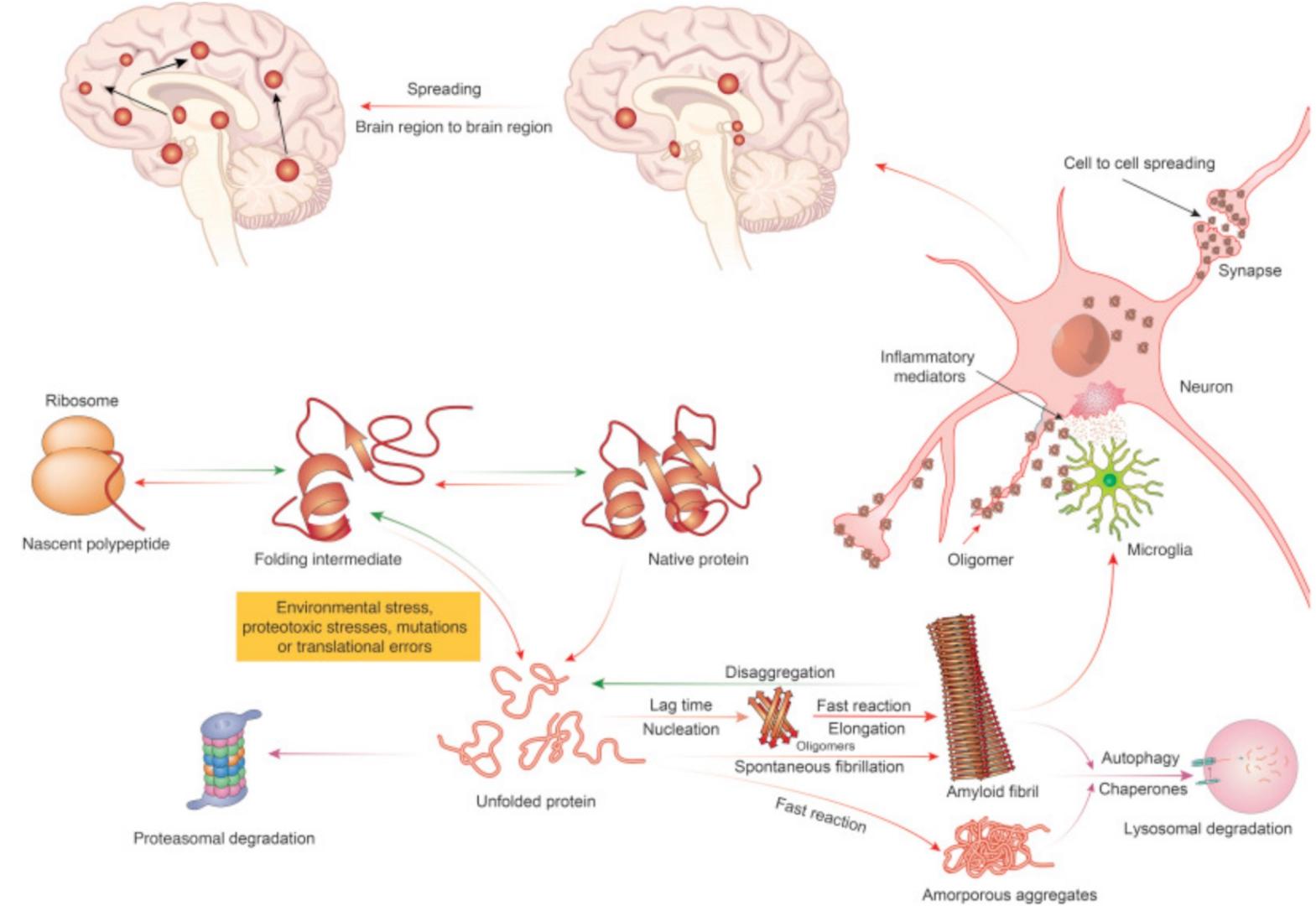


Toute pathologie neurologique suffisamment sévère et/ou avancée

Infectieuse	- Méningo-encéphalite (HSV) - HIV, Syphilis - Neuroborréliose - Whipple - CJD - ...
Inflammatoire	- SEP et apparentés - Encéphalite limbique - ...
Toxique	- Ethylisme ++ - Cocaïne, héroïne, ... - Traitements chroniques ?
Tumoral	- Tumeur cérébrale - Synd paraneoplasique
Carentielle	- B12 - Acide folique - ...
Congénitale / Métabolique	- Maladies métaboliques - T21 - ...
Post-traumatique	

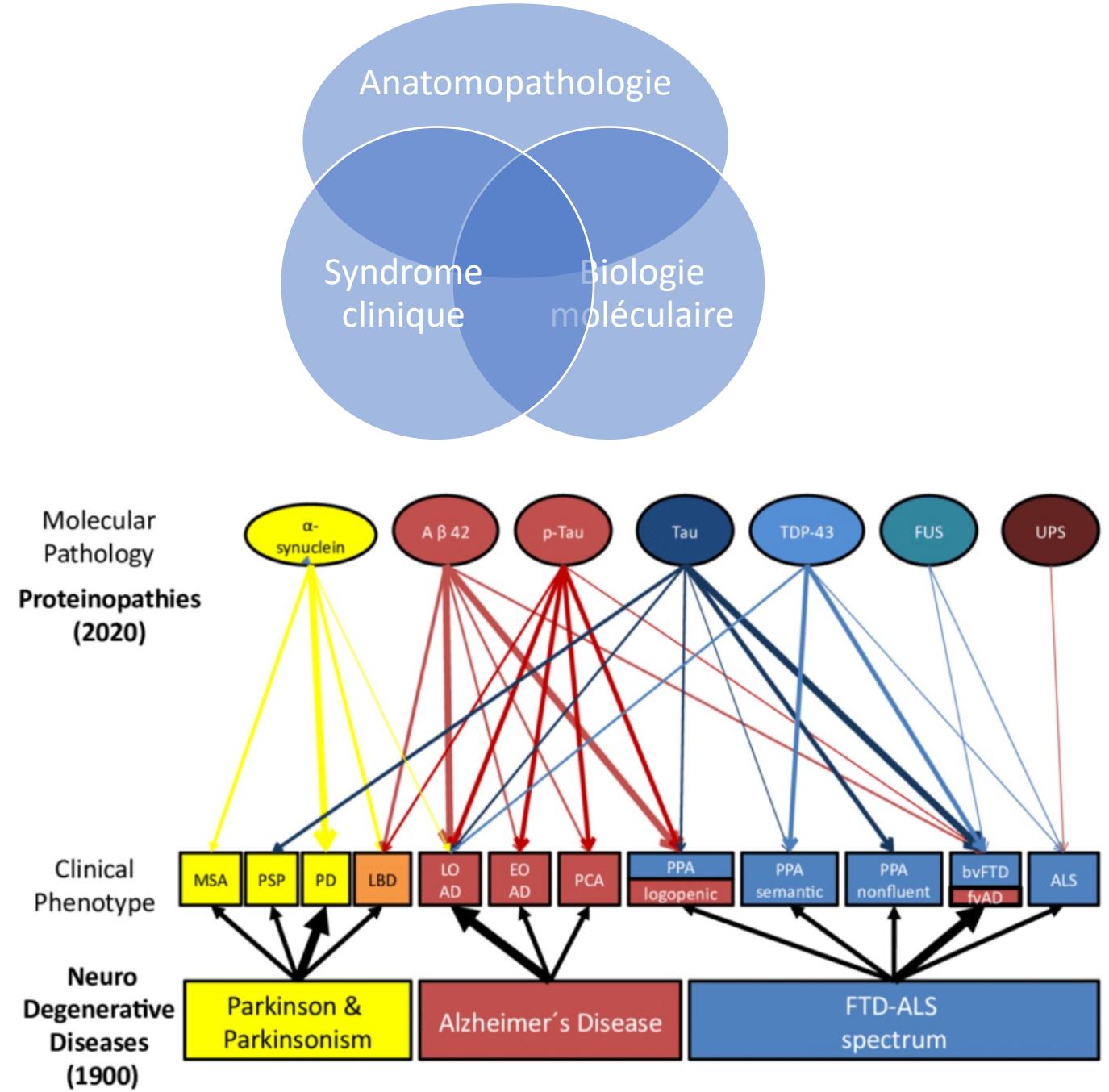
Démences neurodégénératives

La voie commune des protéinopathies



Entités nosologiques

Notion de spectre





Quand référer les patients ?

- Oublis complets d'évènements récents (conversations, films, ...)
- Difficultés de langage qui entravent la communication
- Désorientation spatiale dans des endroits connus
- Modifications du comportement ou de la personnalité
- Difficultés d'utilisation des objets de la vie courante
- Difficultés à suivre une conversation
- Difficultés dans les actes de la vie quotidienne
- Hallucinations
- Perte d'initiative, apathie, dépression
- ...

Le patient est son propre référentiel

Red Flags



Patient < 65 ans

Evolution rapidement progressive (< 1 an)

Manifestations psychiatriques abondantes

Examen neurologique anormal

Epilepsie

Progression "marche d'escalier"

« Consultation mémoire »



Vieillissement physiologique >< Processus dégénératif

Exclure causes secondaires fréquentes :

anxio-dépression, troubles du sommeil

Exclure causes iatrogènes (fréquentes !) :

neuroleptiques, benzodiazépines, anticholinergiques

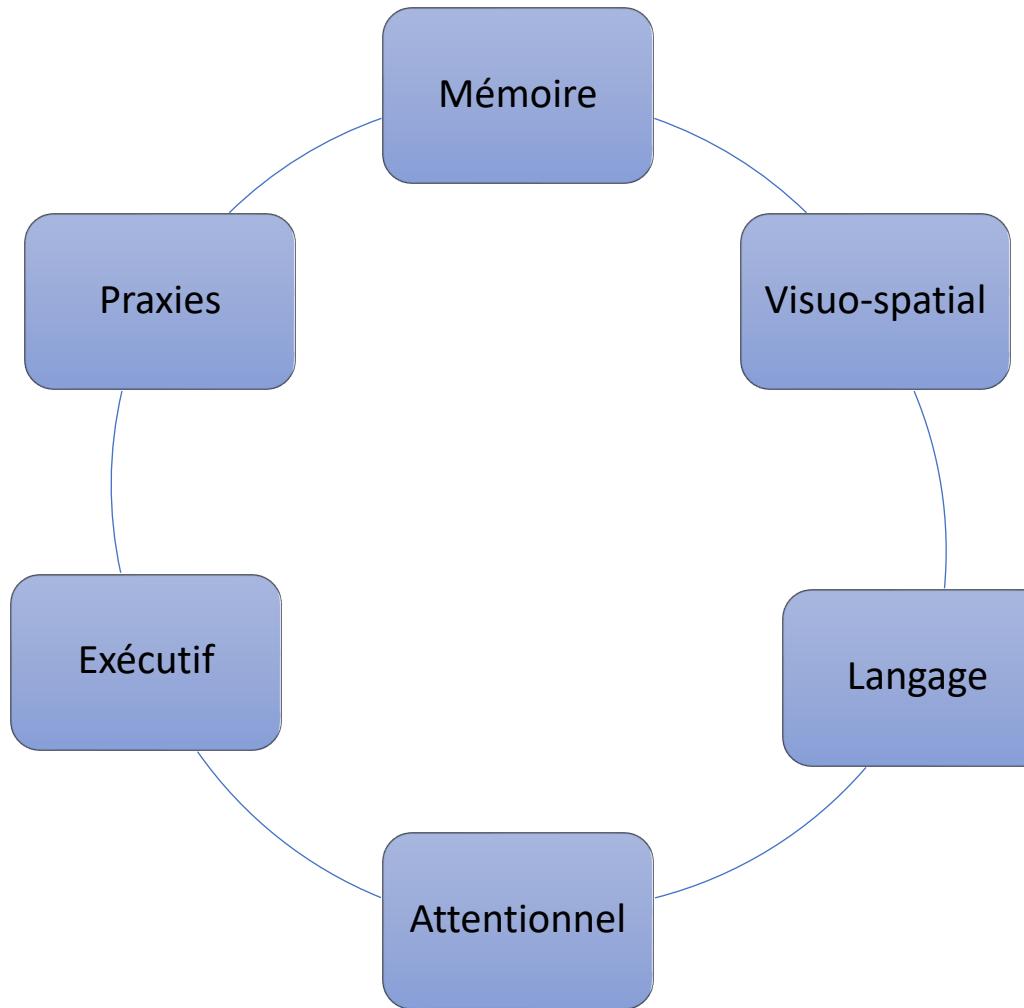
Importante hétéro-anamnèse

Recherche de « Red Flags »

Examen de dépistage des fonctions cognitives (MMSE, MoCA, BREF, ACEIII, ...)

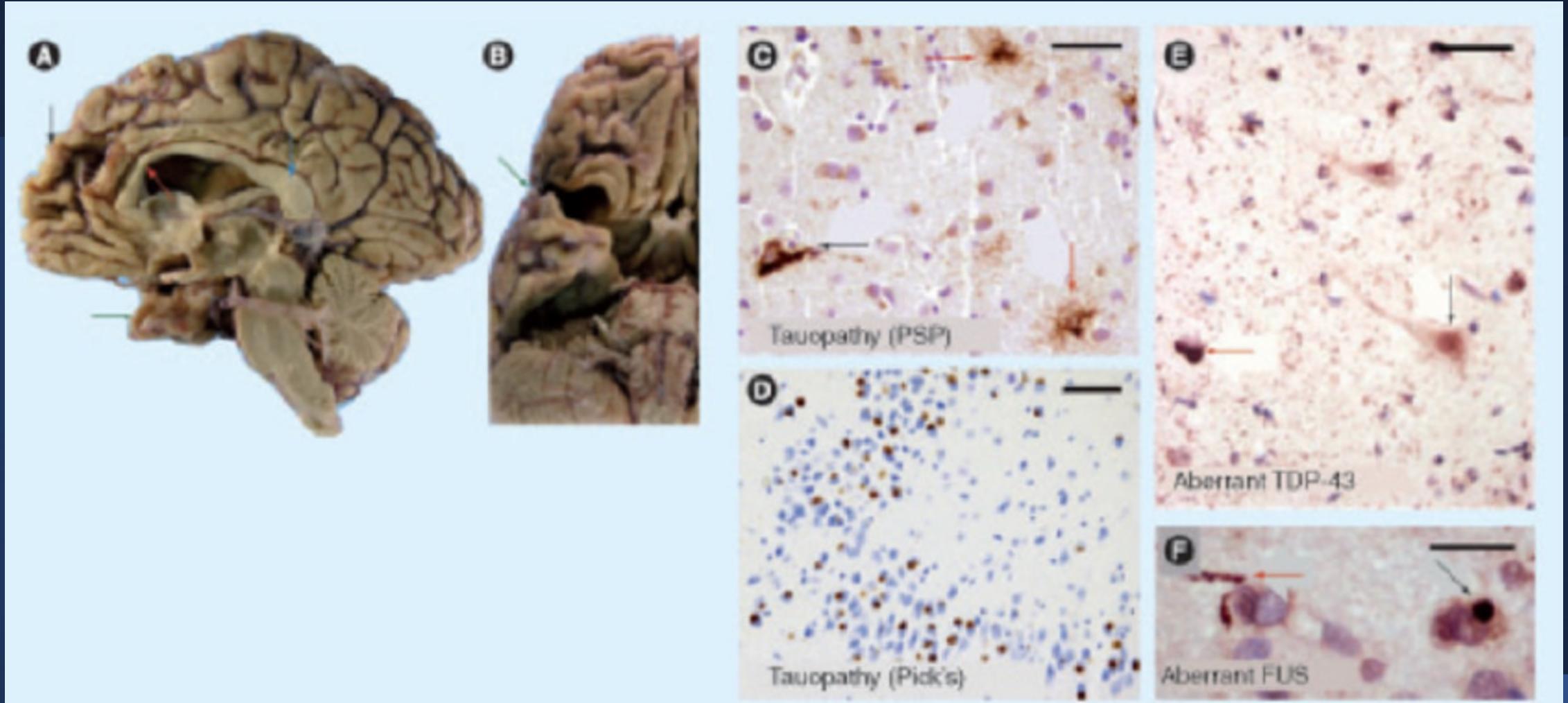
Examen neurologique « somatique » détaillé

Les fonctions cognitives





Evaluation diagnostique



Maladie d'Alzheimer



Alois Alzheimer
1906

« Démence rare
de patients
jeunes »

Première cause
de démence

Early onset

50 – 65 ans

Late onset

> 65 ans

Forme typique

Amnésie épisodique antérograde
Mémoire récente / Mémoire de travail

Formes atypiques / Formes focales

APP logopénique

Langage

Variant dysexécutif

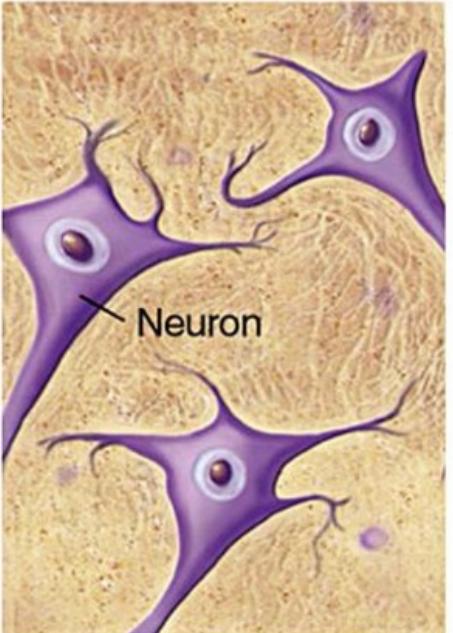
« variant frontal »

Atrophie corticale postérieure

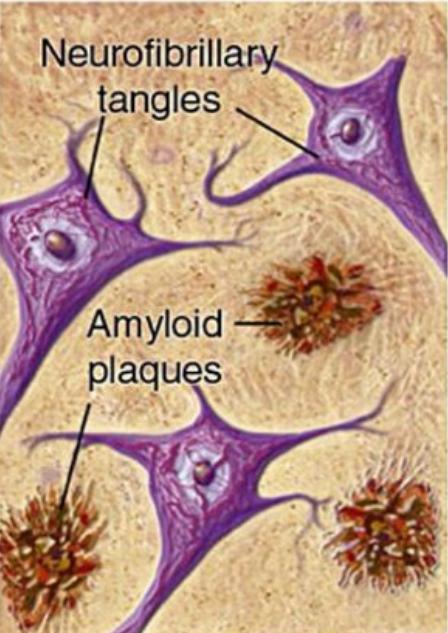
Visuo-spatial



Normal



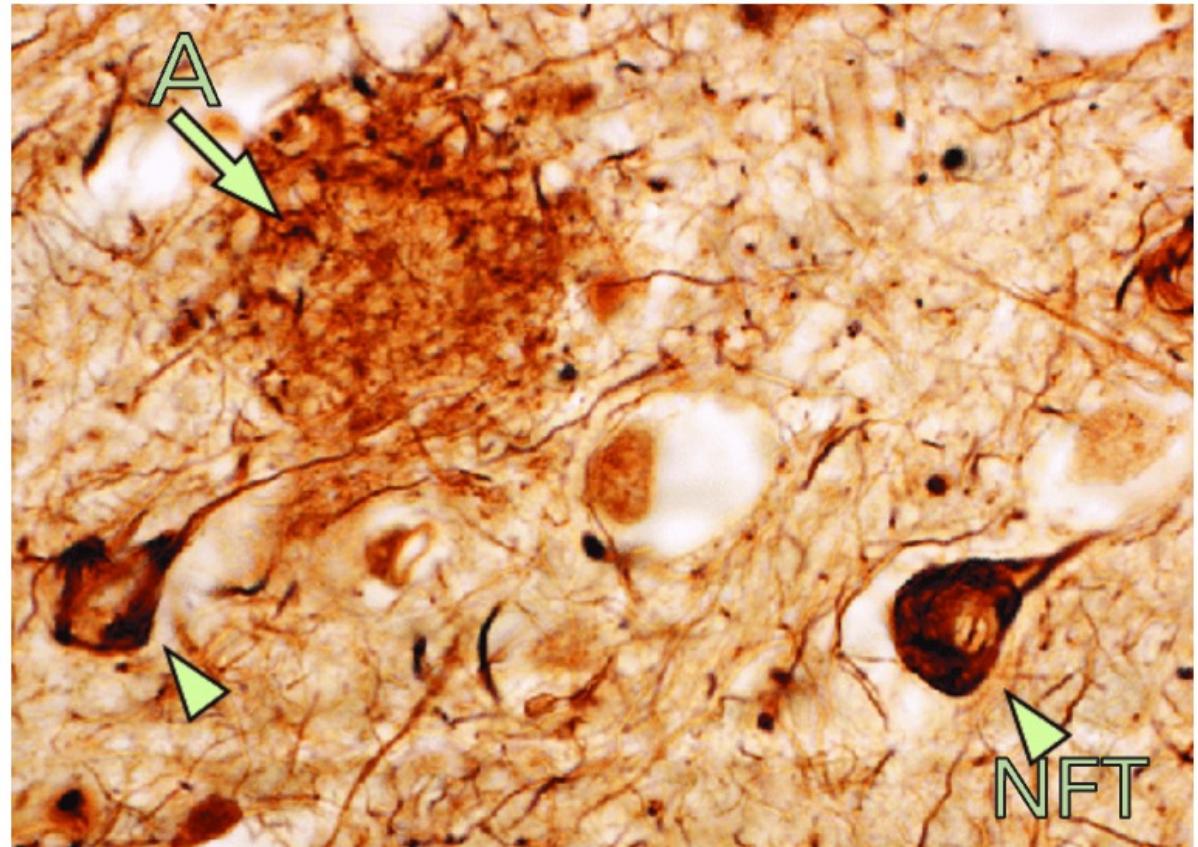
Alzheimer's

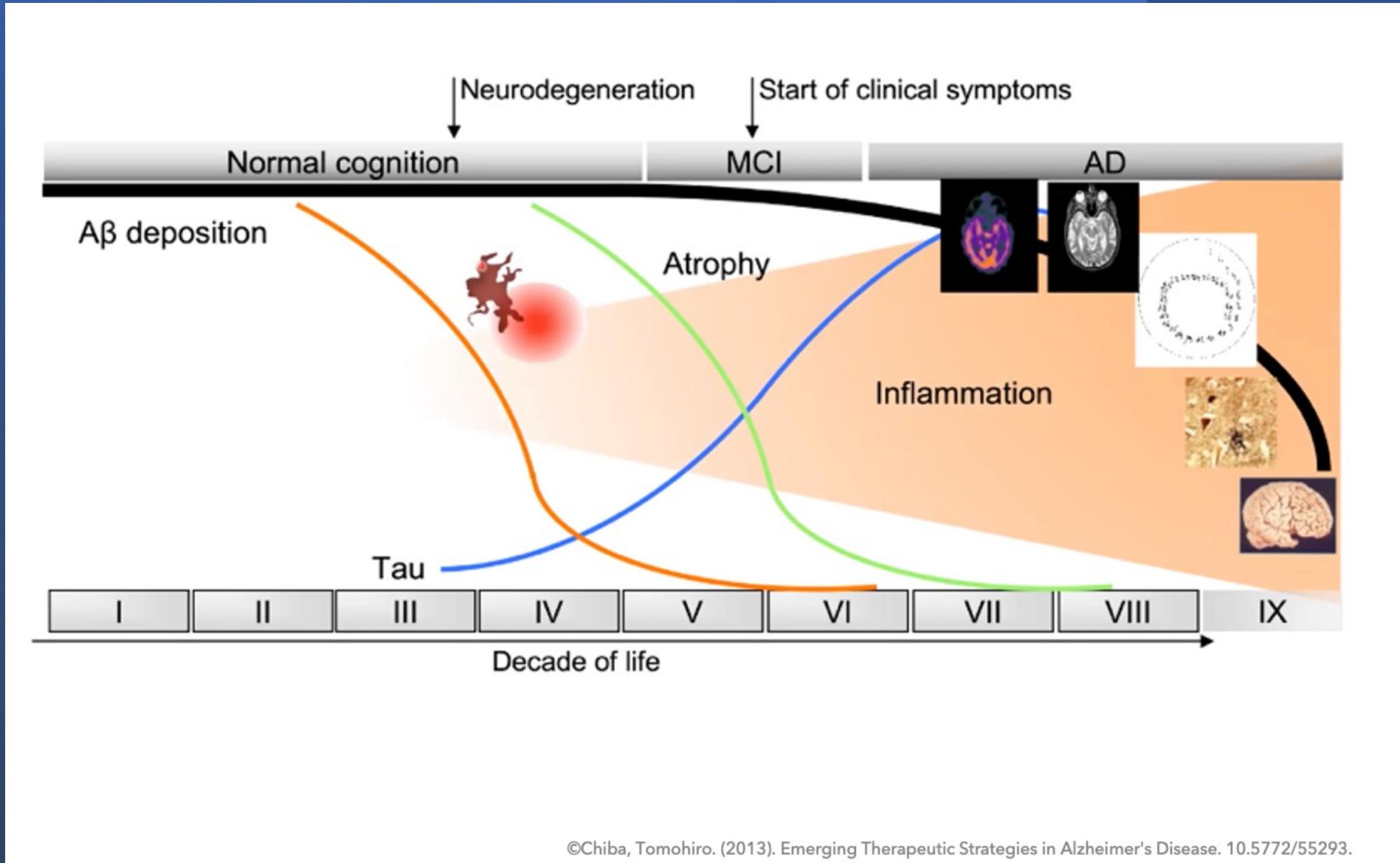


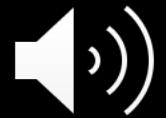
© 2000 by BrightFocus Foundation



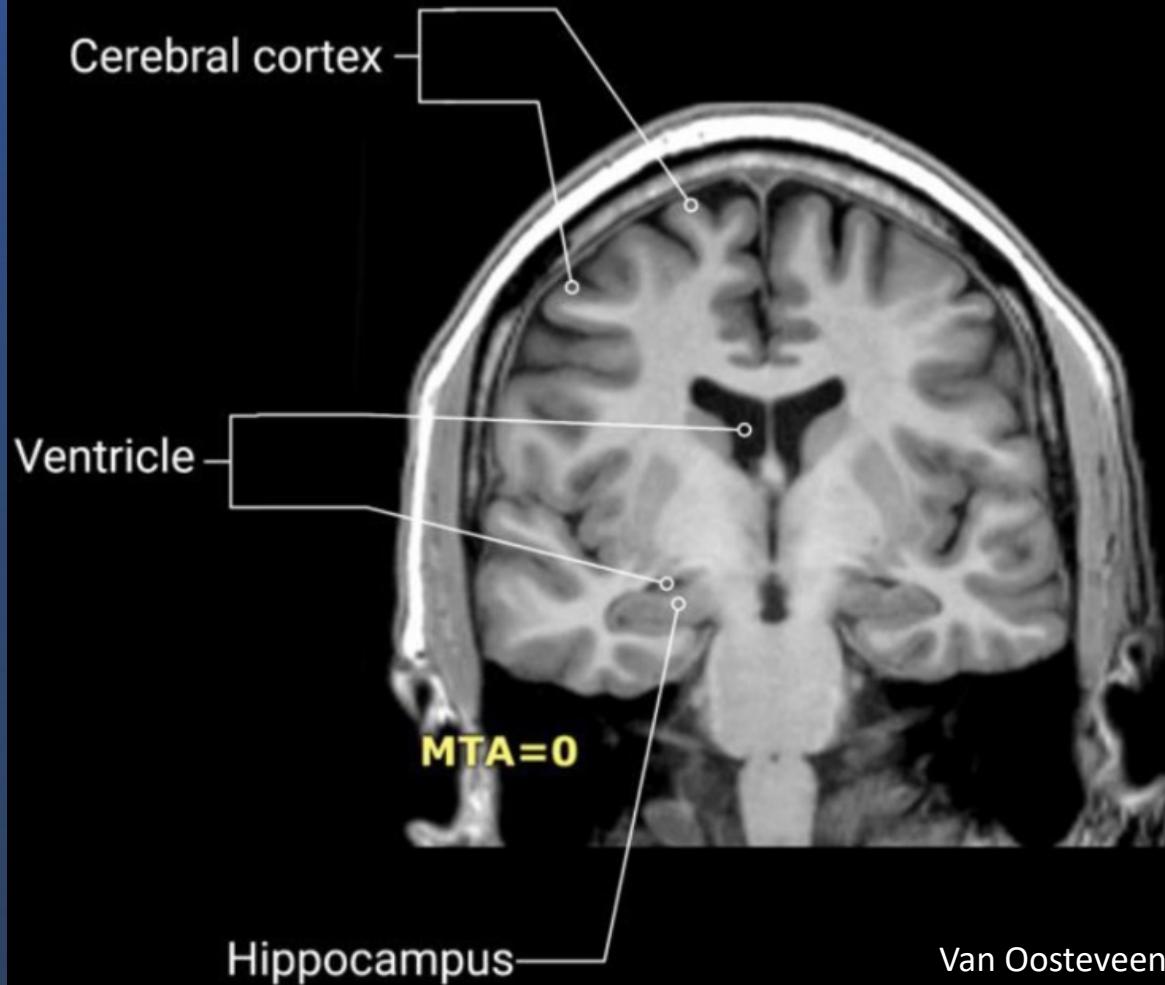
**BrightFocus®
Foundation**
Cure in Mind. Cure in Sight.



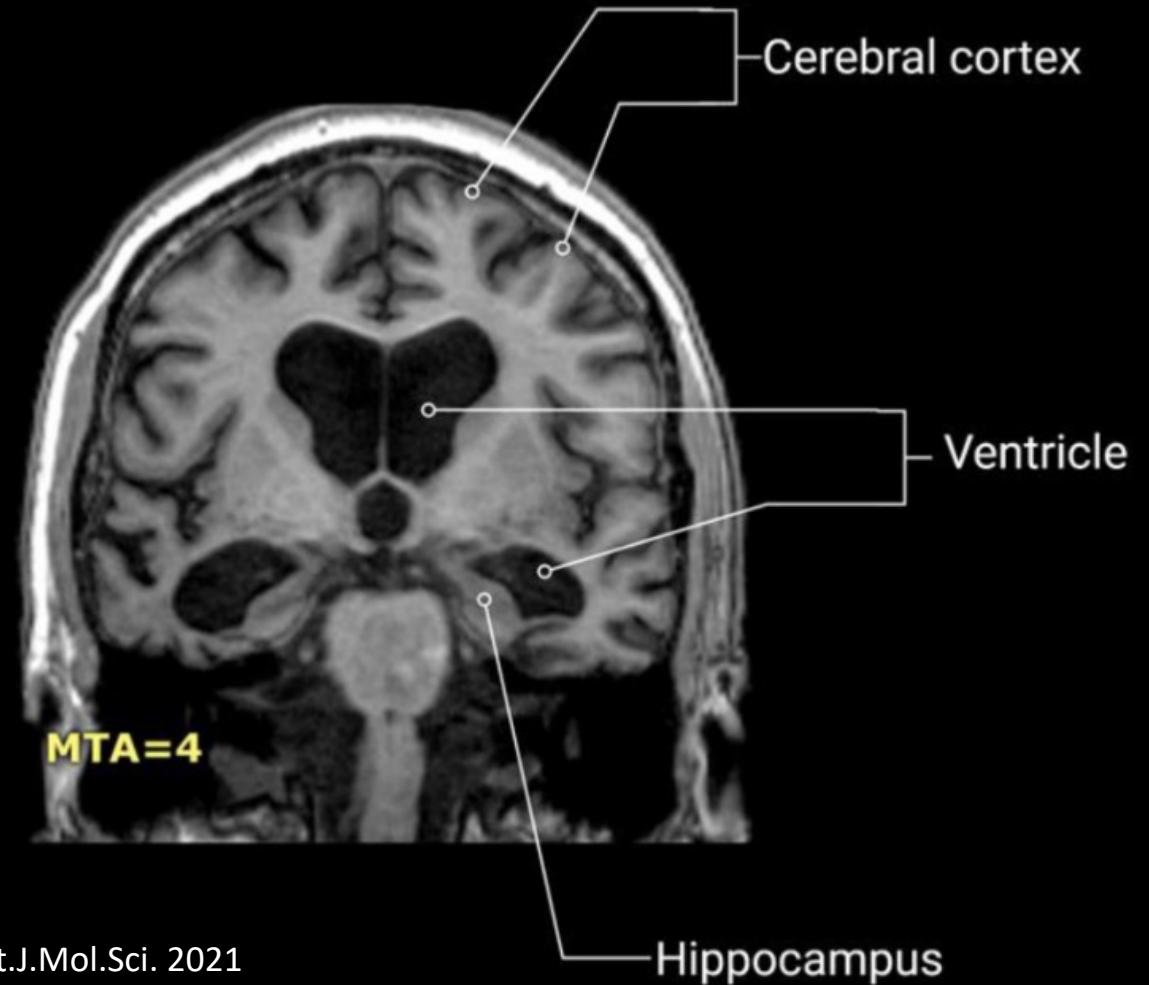




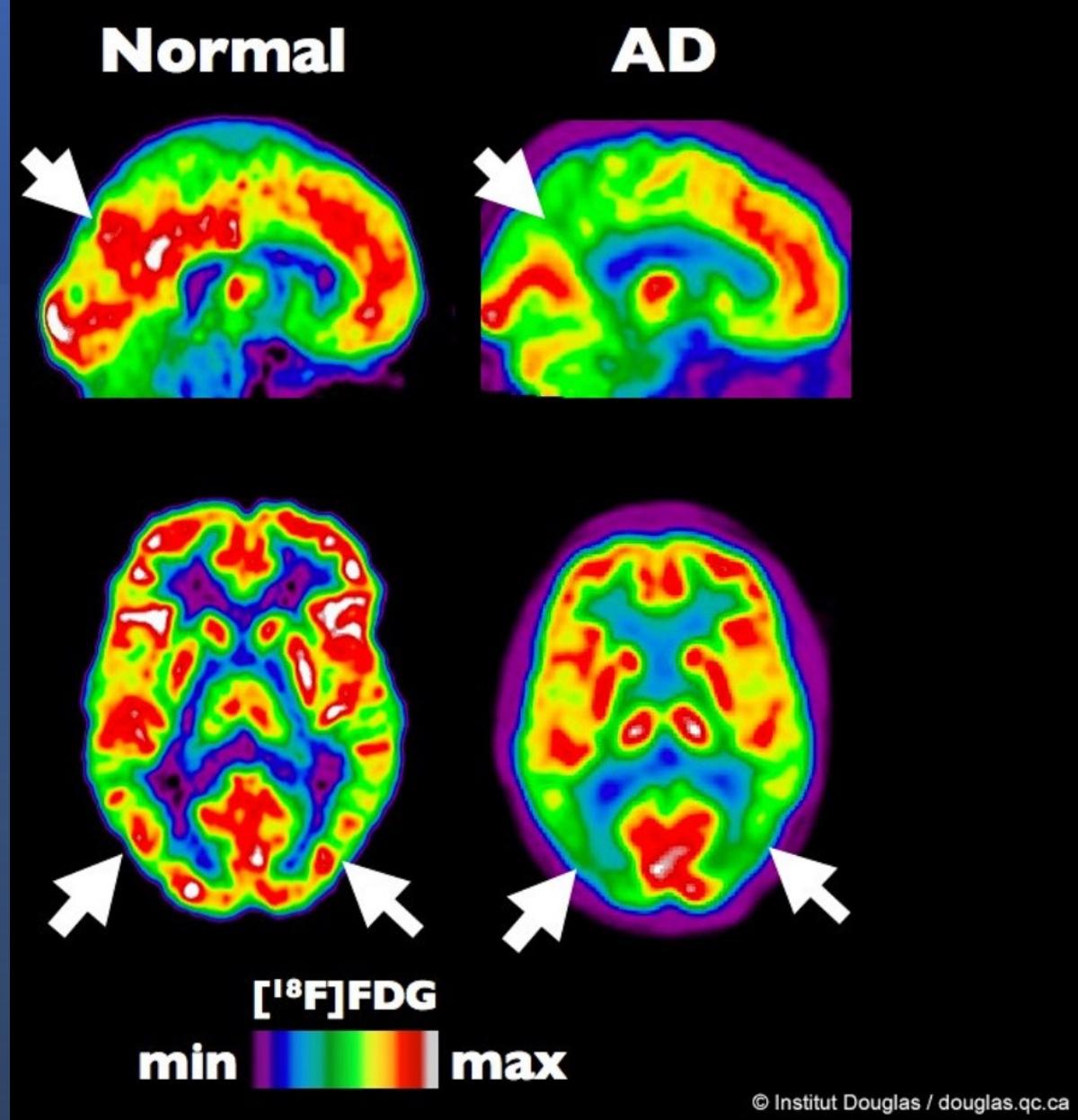
Healthy brain



Alzheimer's disease brain



Van Oostveen, Int.J.Mol.Sci. 2021





L'ère des biomarqueurs

- Nouveaux critères de recherche depuis 2018
- Diagnostic = Clinique évocatrice + Biomarqueurs

AMYLOÏDE	P-TAU	NEURO - DÉGÉNÉRANCE
A	T	N
↓ A β ₄₂ (LCR)	↑ P-tau (LCR)	↑ Tau (LCR)



L'ère des biomarqueurs

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	Alzheimer's continuum
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	



Alzheimer : Formes familiales

- Formes génétiques mendélinennes **rares**
- Prédisposition polygénique
- Fréquente inquiétude en consultation mémoire

- Diagnostic rarement précis
- Essentiellement des formes tardives
- Symptômes fréquents dans une population âgée

Parents de premier degré
Début précoce
Diagnostic confirmé



Démence fronto- temporale

2ième démence neurodégénérative

40 - 75 ans

Héritabilité fréquente

Nombreuses protéines et gènes impliqués (Tau, TDP43, ...)

Prédominance manifestations comportementales

Bilan neuropsychologique longtemps normal

Atteinte dysexécutive



Critères de Rascovsky

Désinhibition comportementale et sociale

Apathie, inertie

Irritabilité, agitation, agressivité

Désintérêt social, perte d'empathie, émoussement affectif

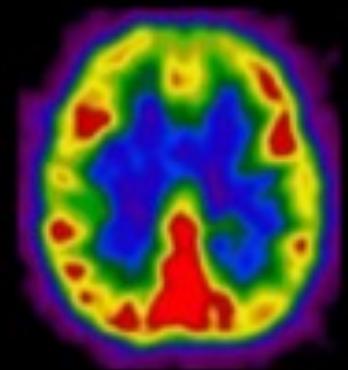
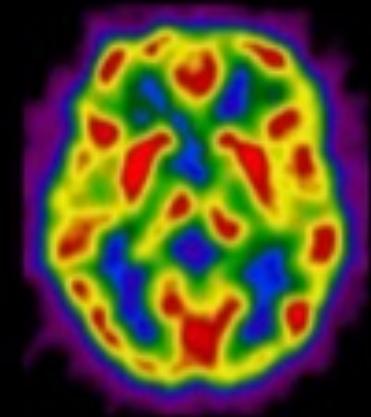
Obsessions, stéréotypies, rituels

Hyperoralité

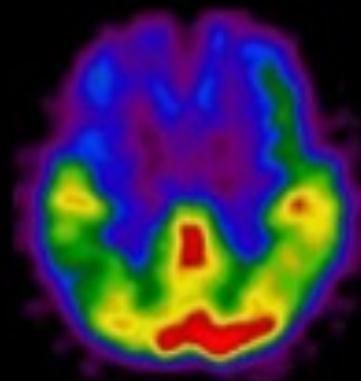
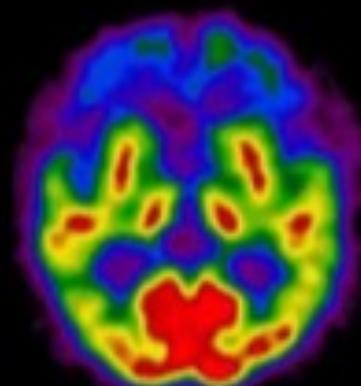
Atteinte dysexécutive longtemps isolée



Normal

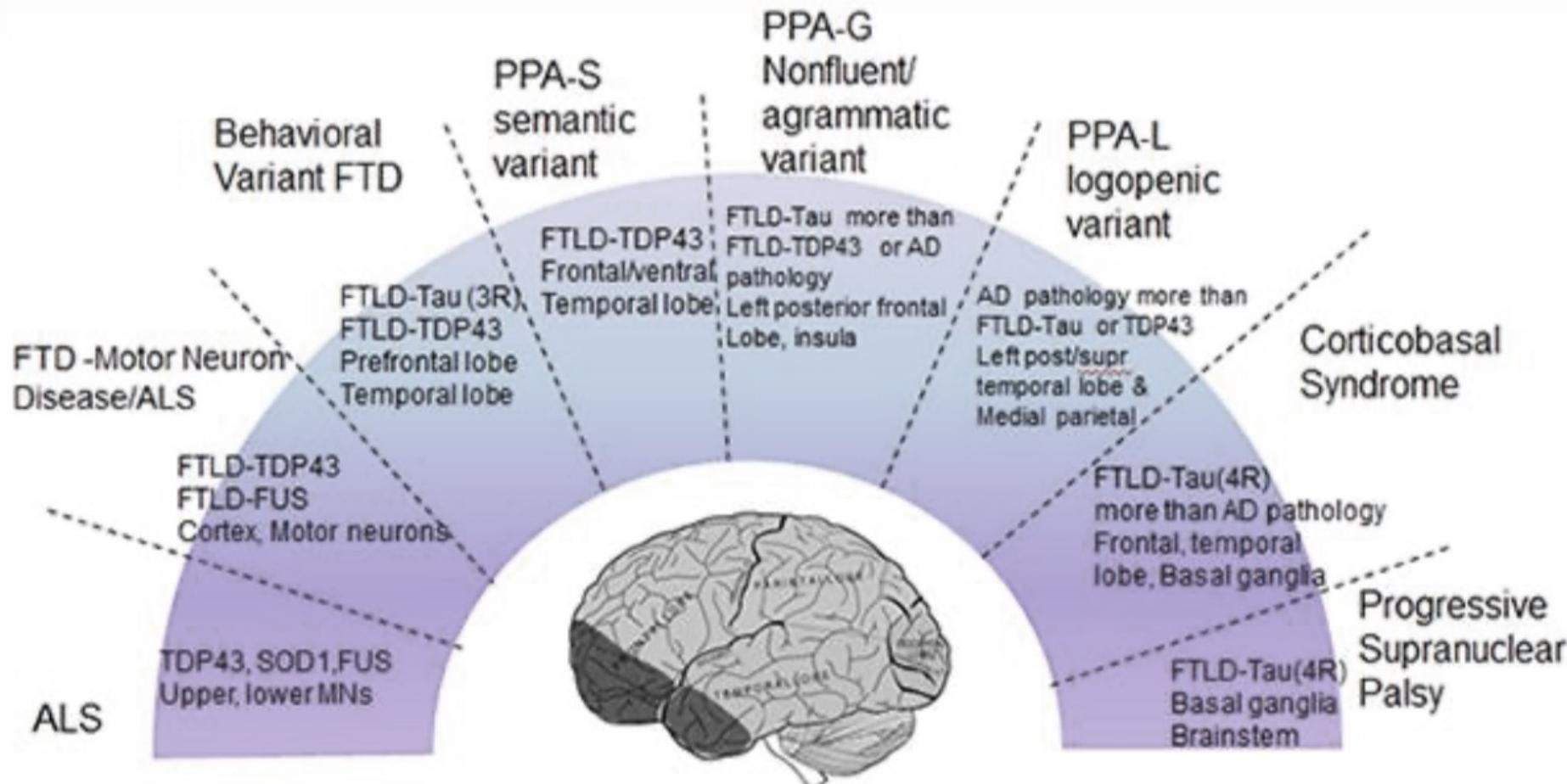


Démence
frontotemporale



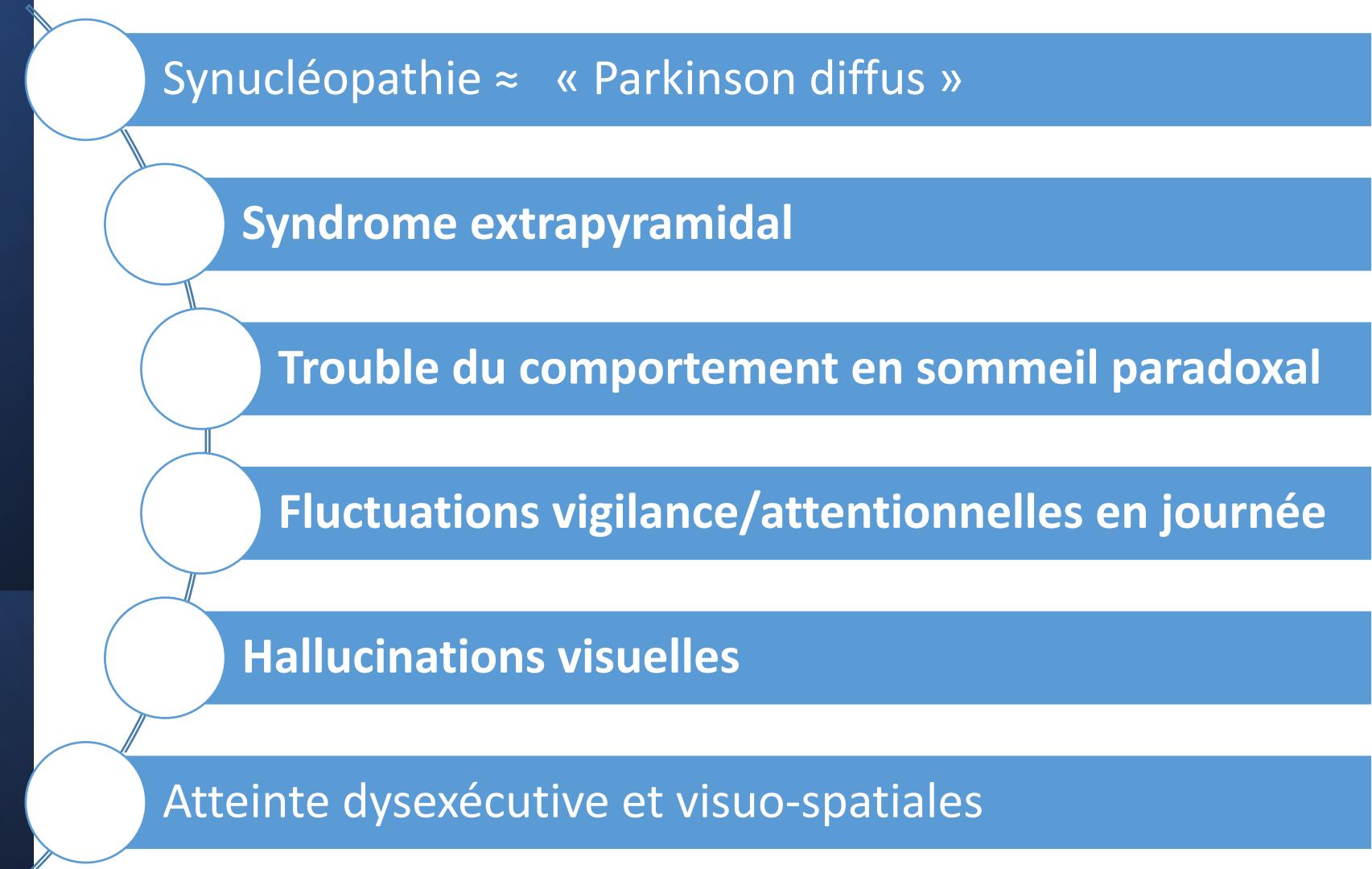


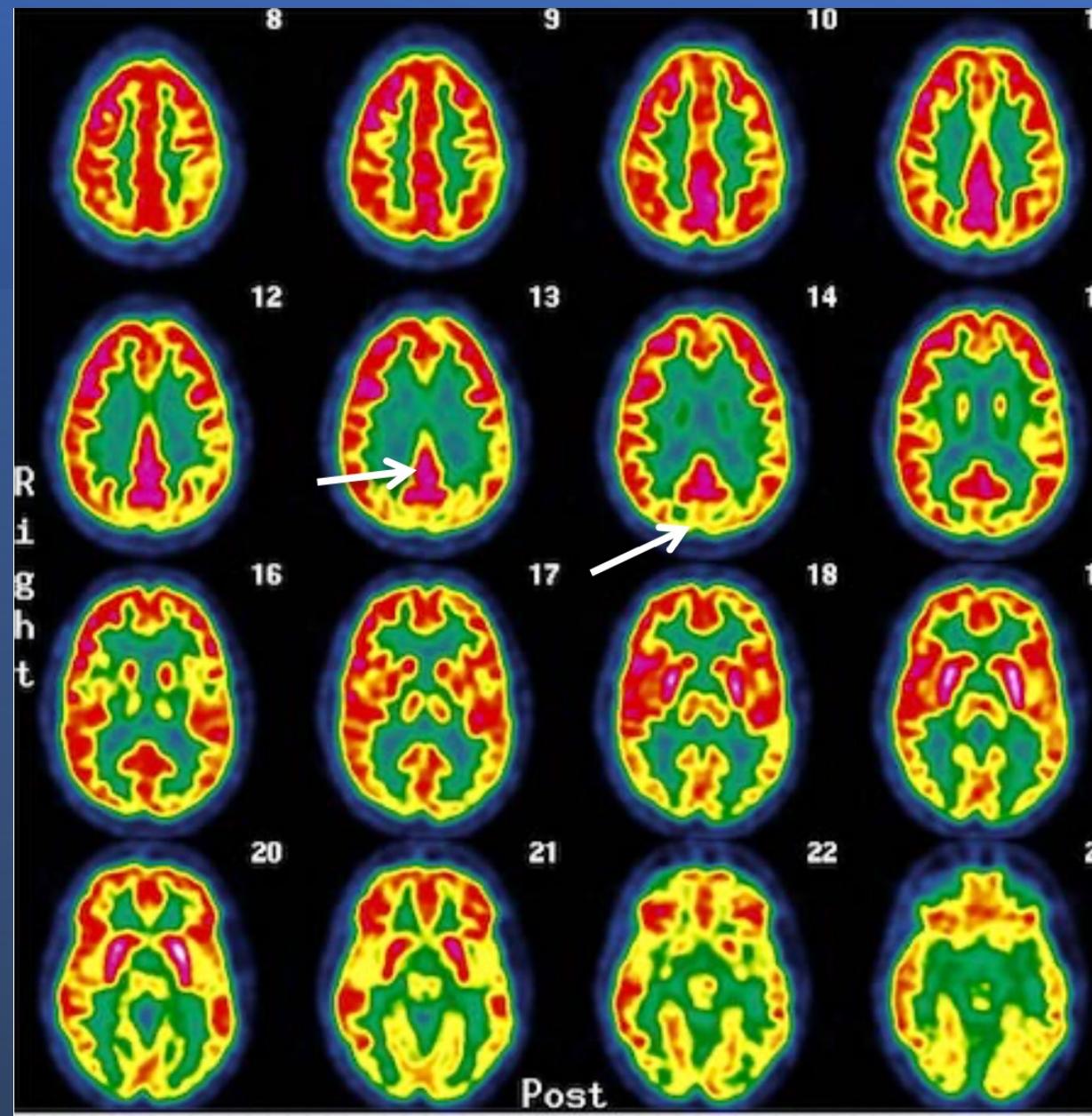
The FTD spectrum shares proteinopathies and anatomic loci





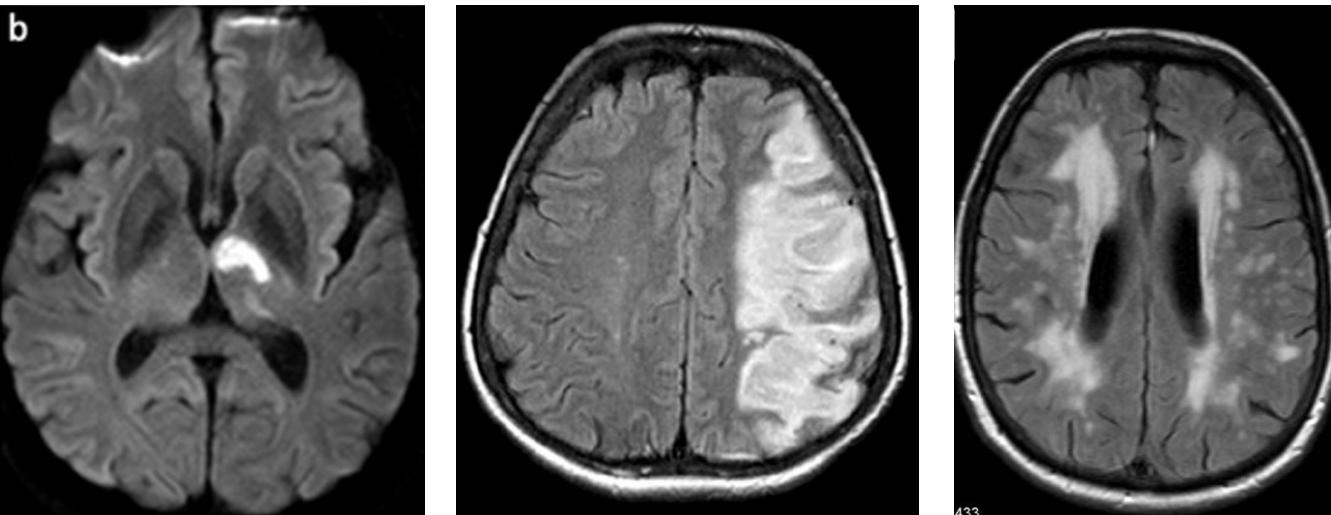
Maladie à corps de Léwy







Troubles cognitifs vasculaires



2^{ème} cause de démence

10% de démence à 1 an post-AVC

Evolution en marche d'escalier

Plaintes cognitives fréquentes post-AVC

Prise en charge précoce si AVC aigu



Aspects thérapeutiques



Cognition

Anticholinestérasiques (Rivastigmine, Donépézil, Galantimine)

- ↓ tonus cholinergique dans la maladie d'Alzheimer
- Amélioration des fonctions attentionnelles
- **Efficacité très modérée**
- **Maladie d'Alzheimer modérée**
- **Démence vasculaire**
- **Maladie à corps de Lewy avec hallucinations**
- Risque de majoration des troubles comportementaux (C.I. synd frontaux)
- Intolérance gastrique et bradycardie

Mémantine

- Effet neurotoxique de l'excitation glutamaergique
- NMDA antagoniste
- **Effets très modestes et jamais clairement démontrés**
- **Maladie d'Alzheimer avancée**

Gingko biloba

- Etudes à la méthodologie critiquée, sur des échantillons faibles
- Aucun effet démontré
- Utilisation **non recommandée**



Manifestations comportementales

SSRI (Citalopram, Escitalopram, ...)

- Anxiolytique
- Antidépresseur
- Agitation et tendances paranoïdes
- Classe la mieux étudiée

Trazodone

- Agitation
- $\frac{1}{4}$ de comprimé

Neuroleptiques

- **En dernier et ultime recours**
- **Danger pour le patient et/ou son entourage**
- **\uparrow morbi/mortalité cardiovasculaire et neurovasculaire**
- **Nouvelle génération**
- **Seroquel puis Zyprexa, à la dose minimale efficace**
- **Contrôle clinique régulier (somnolence, chute, PK, ...)**
- **Considérer régulièrement un step-down**



Troubles du sommeil

Sundowning syndrome
Inversion du rythme
Anxiété nocturne

Mesures non pharmacologiques

- Horaires de lever réguliers
- Exposition à la lumière naturelle
- Activités en matinée (kiné, centre de jour, ...)
- Eviction des siestes

Mesures pharmacologiques

- **Mélatonine 3 à 9 mg**
- **Trazodone 25 – 50 mg**



Les traitements à éviter

Benzodiazépines

- Confusogène
- Réaction paradoxale
- Chutes

Anticholinergiques

- Utilisés en urologue ou dans la maladie de Parkinson
- Nombreux anticholinergiques "cachés"
- Effet confusogène

Anti-histaminique

- Anti H1 : effets sédatifs + effets anticholinergiques
- Anti H2 : moins sédatifs mais sensibilité individuelle

Antidépresseurs tricycliques

- Effet anticholinergique

Neuroleptiques de première génération

- Haldol, Déanxit, ...
- Sédation, effets extrapyramidaux, dystonie aiguë ou dyskinésies tardives
- Liaison forte à la synapse dopaminergique (effet > demi-vie)
- Efficacité non supérieure



Disease-modifying treatment

- **2 anticorps monoclonaux anti-amyloïdes autorisés par la FDA**
 - Adecanumab (mars 2021)
 - Lecanemab (janvier 2023)
- Ralentissement du déclin cognitif versus placebo
- Effets secondaires non négligeables (oedèmes et hémorragies)
- Pas de perspective pour une autorisation en Europe





Quid de la prévention ?

- **Facteurs de risque vasculaire à l'âge moyen**
 - Diabète
 - Hypertension artérielle
 - Tabac
- **Réserve cognitive** (niveau d'éducation, ...)
- **Tissu social**

- **Activité physique aérobie** : données peu claires
- **Alimentation** : aucune donnée claire
- « **Entraînement cognitif** » : aucune donnée positive