



Les troubles cognitifs

Aspects cliniques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques

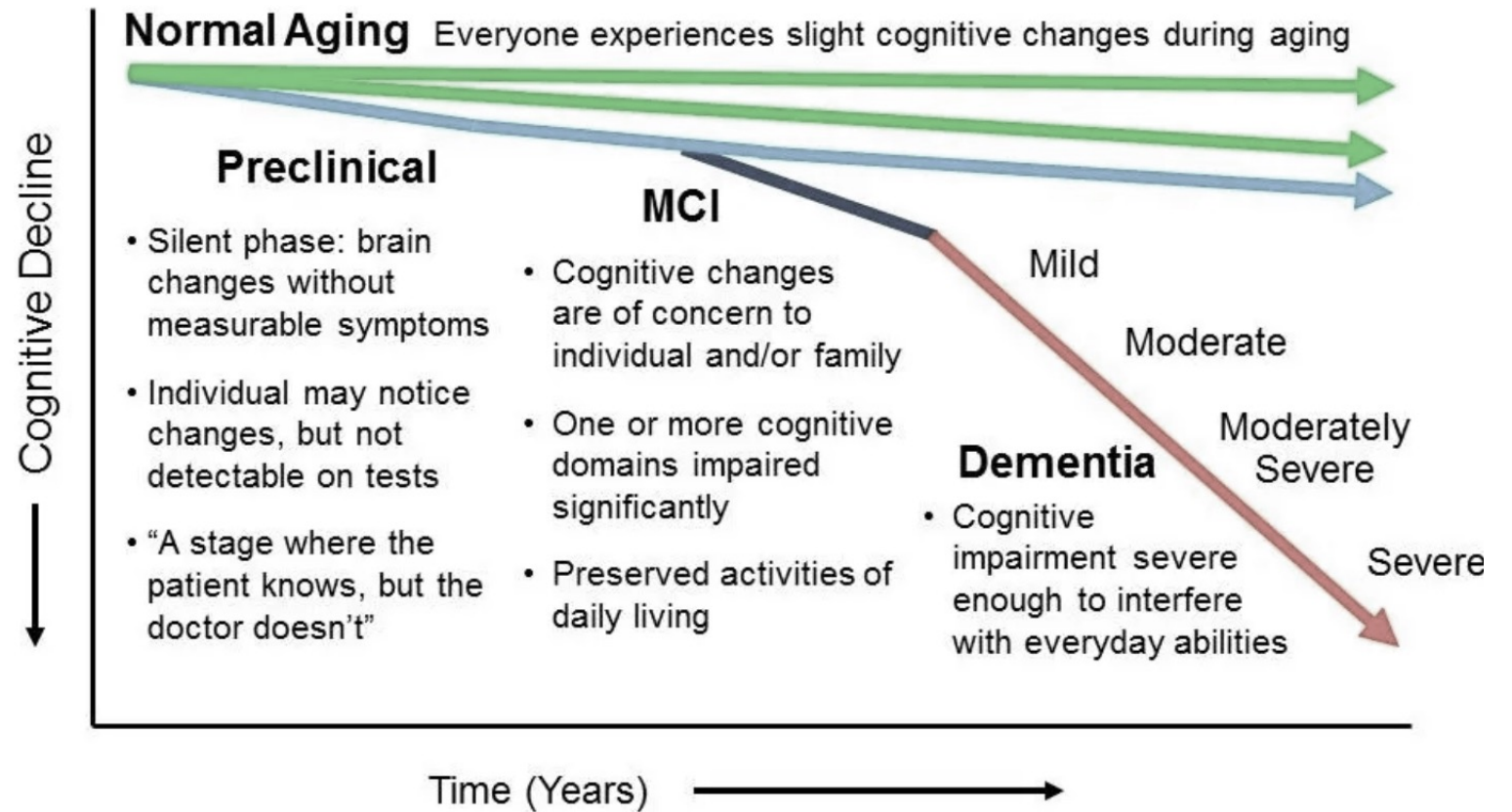
Dr François MEYER

Back to medical school 2023





Terminologies et évolution



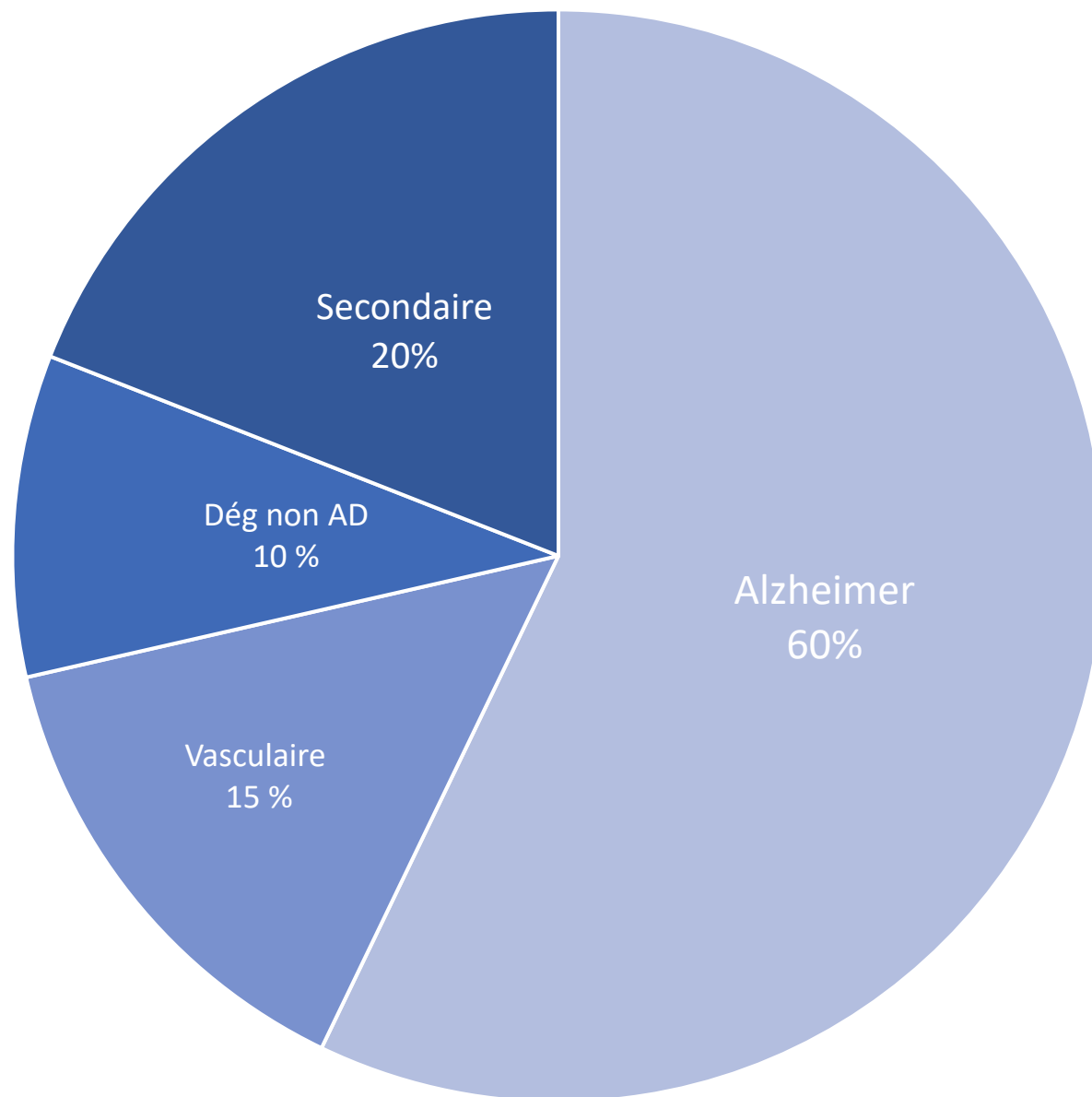


Epidémiologie

- **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



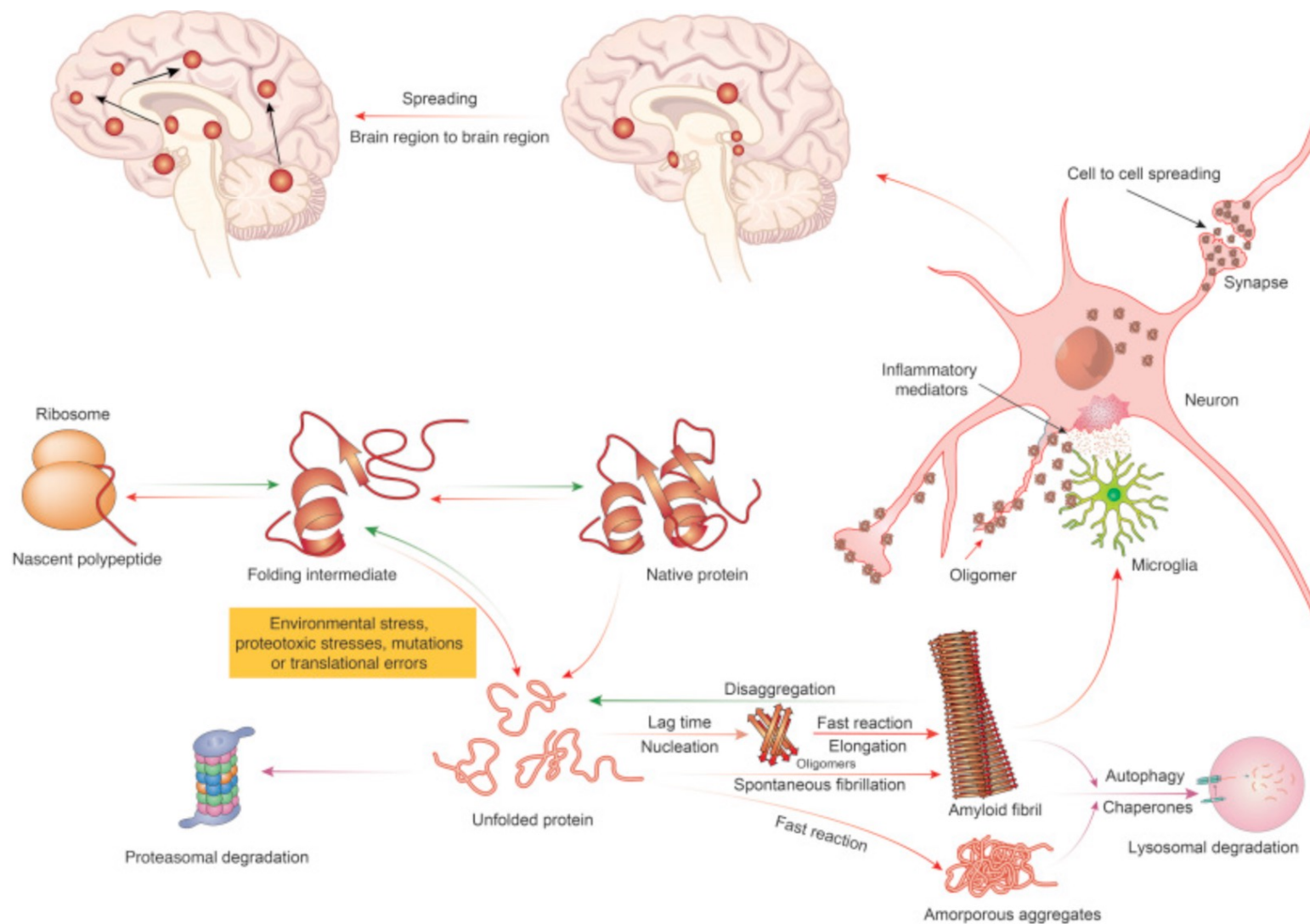
Toute pathologie neurologique suffisamment sévère et/ou avancée

Infectieuse	<ul style="list-style-type: none">- Méningo-encéphalite (HSV)- HIV, Syphilis- Neuroborréliose- Whipple- CJD- ...
Inflammatoire	<ul style="list-style-type: none">- SEP et apparentés- Encéphalite limbique- ...
Toxique	<ul style="list-style-type: none">- Ethylisme ++- Cocaïne, héroïne, ...- Traitements chroniques ?
Tumoral	<ul style="list-style-type: none">- Tumeur cérébrale- Synd paranéoplasique
Carentielle	<ul style="list-style-type: none">- B12- Acide folique- ...
Congénitale / Métabolique	<ul style="list-style-type: none">- Maladies métaboliques- T21- ...
Post-traumatique	



Démences neurodégénératives

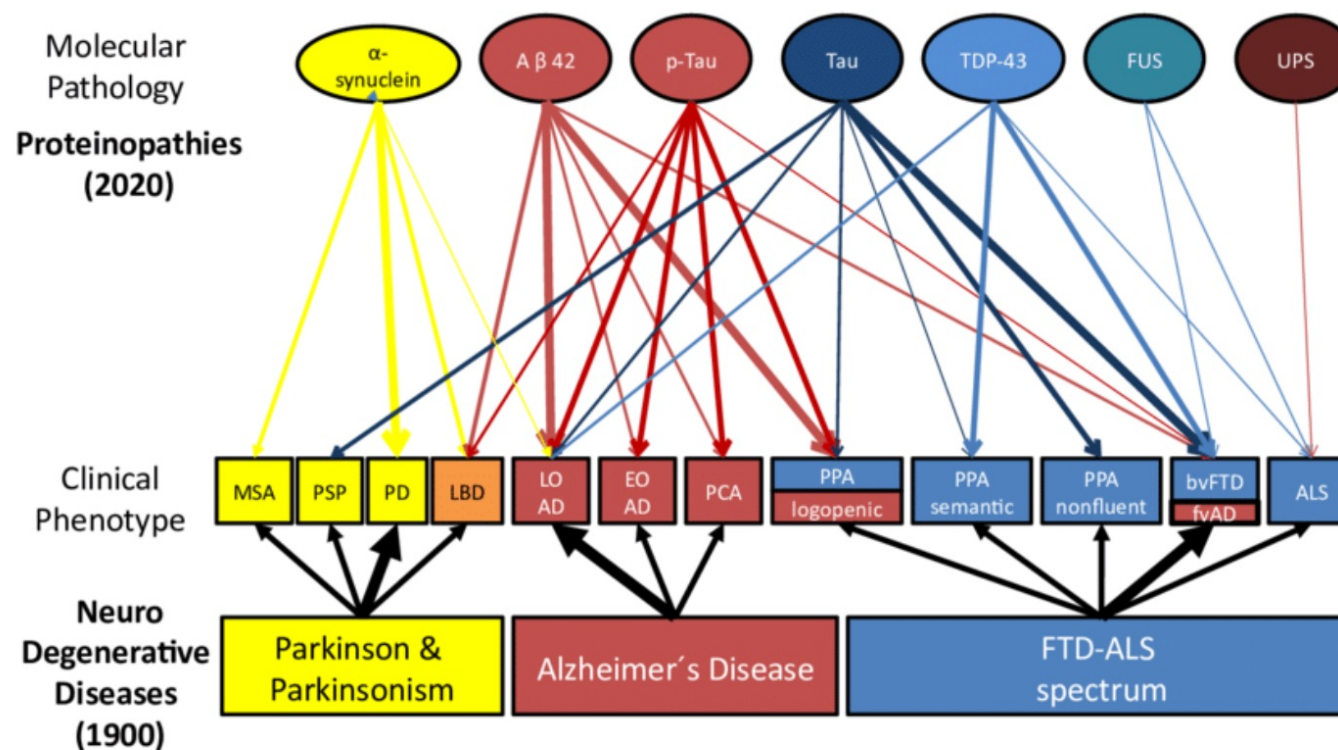
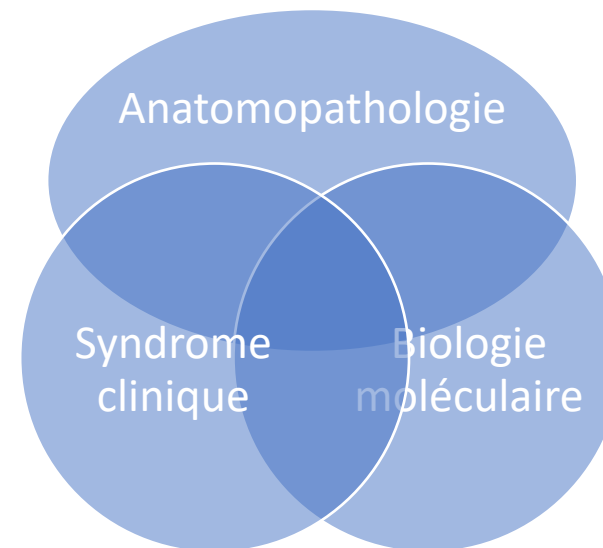
La voie commune des protéinopathies





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 »

Vieillesse physiologique >< Processus dégénératif

Exclure causes secondaires fréquentes :

anxio-dépression, troubles du sommeil

Exclure causes iatrogènes (fréquentes !) :

neuroleptiques, benzodiazépines, anticholinergiques

Importante hétéro-anamnèse

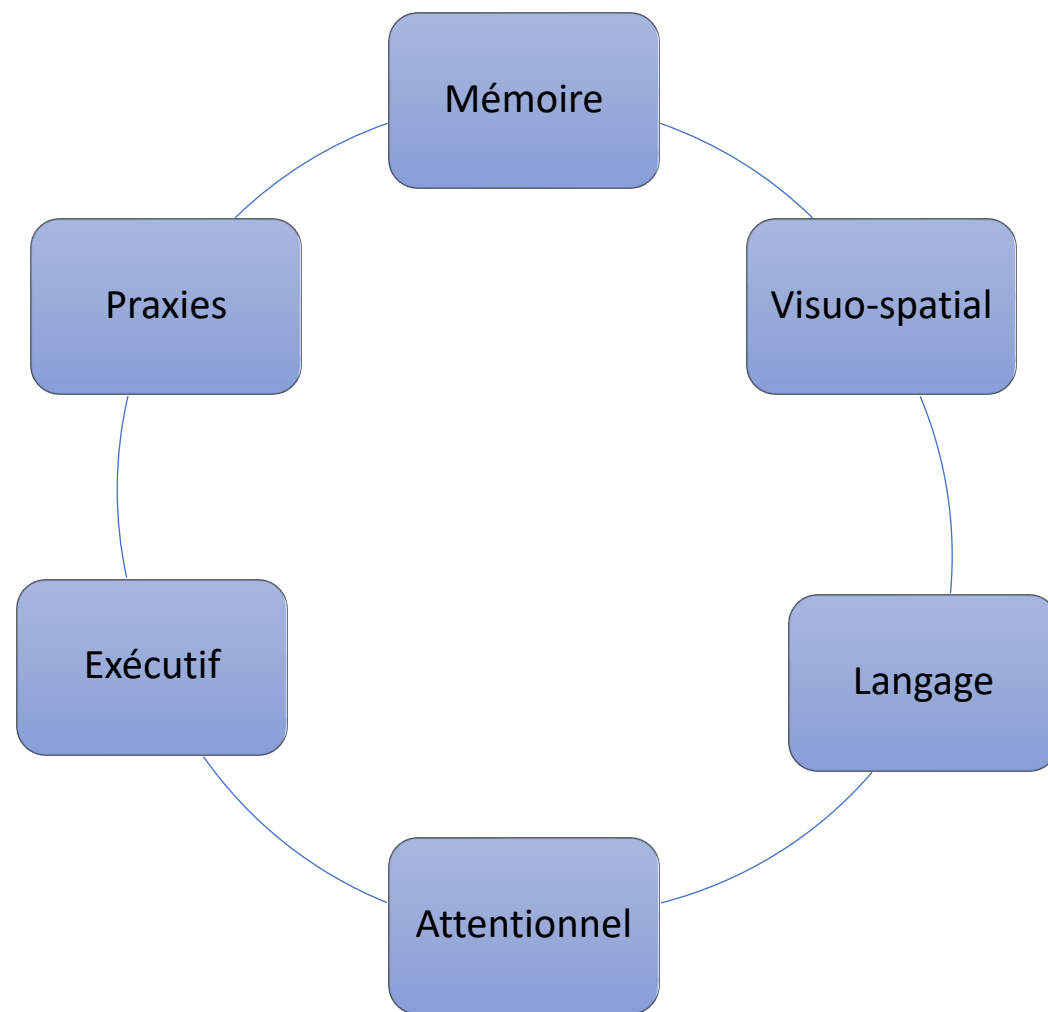
Recherche de « Red Flags »

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

Examen neurologique « somatique » détaillé

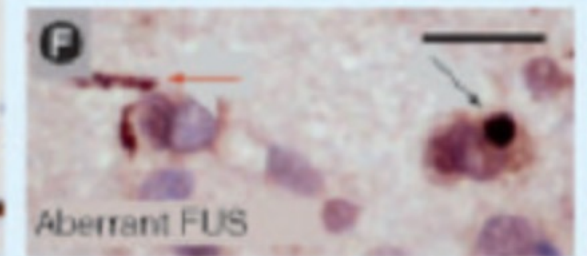
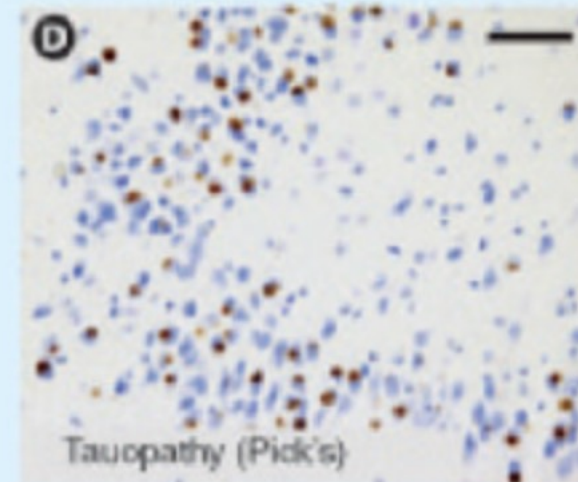
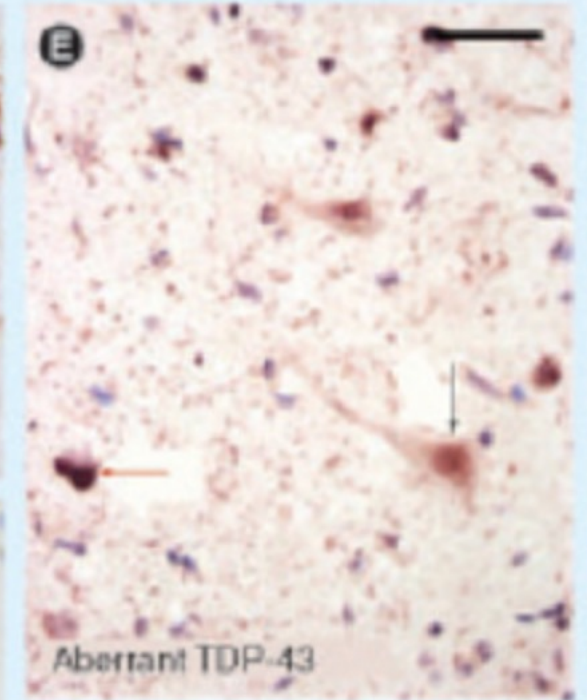
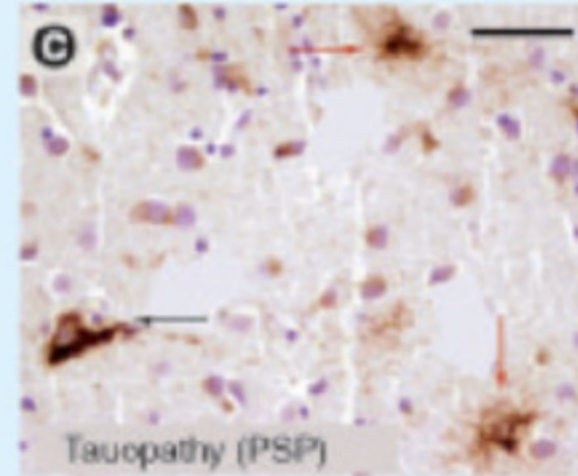
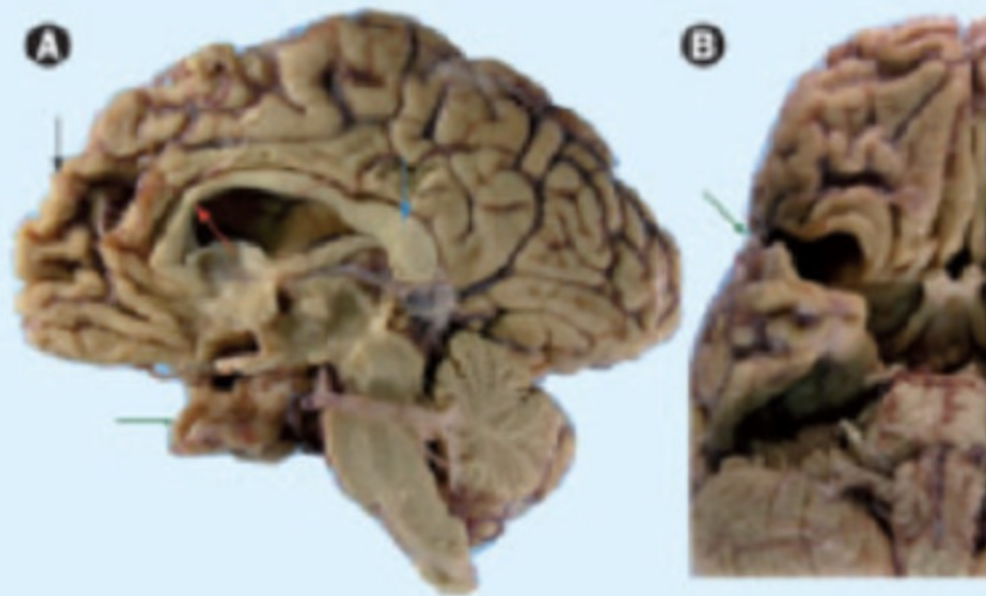


Les fonctions cognitives



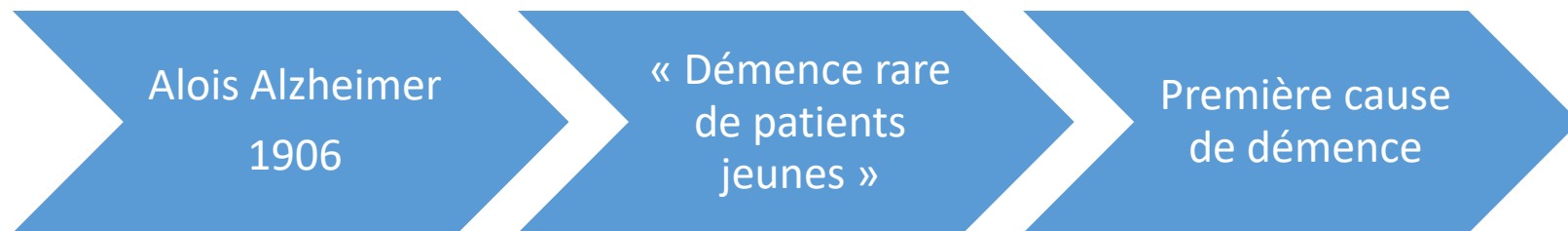


Evaluation diagnostique





Maladie d'Alzheimer

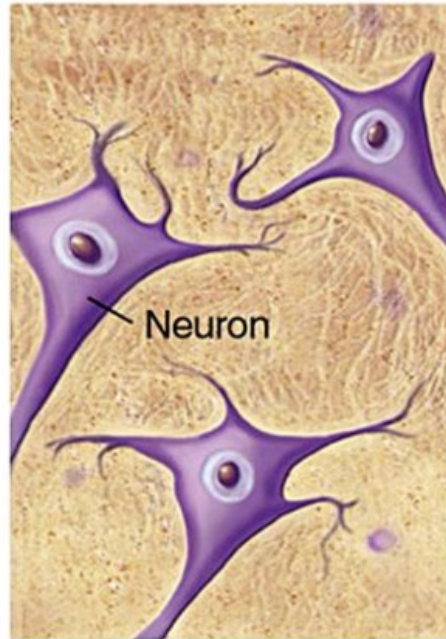


Early onset	Late onset
50 – 65 ans	> 65 ans

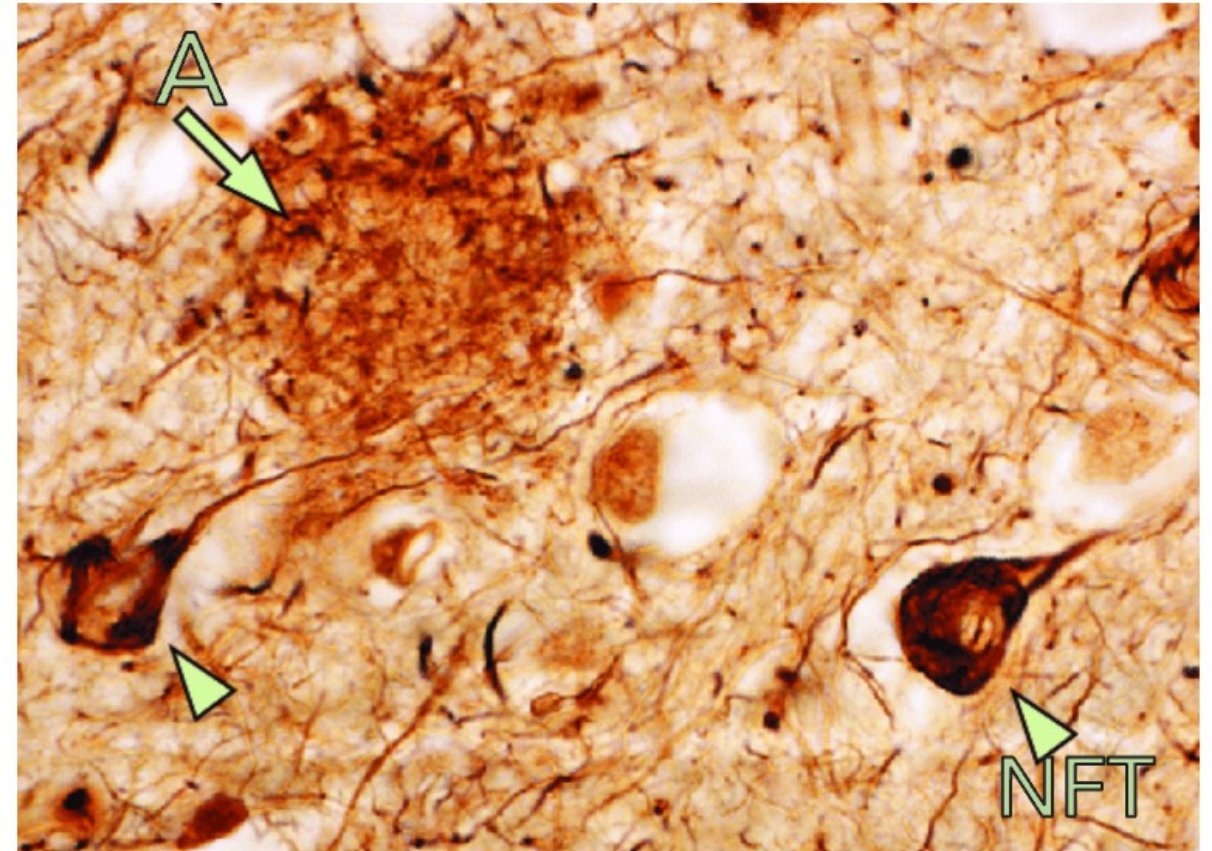
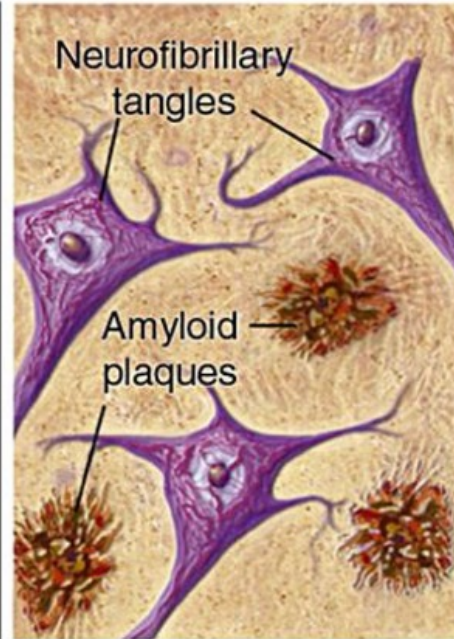
Forme typique		
Amnésie épisodique antérograde Mémoire récente / Mémoire de travail		
Formes atypiques / Formes focales		
APP logopénique	Variant dysexécutif	Atrophie corticale postérieure
Langage	« variant frontal »	Visuo-spatial

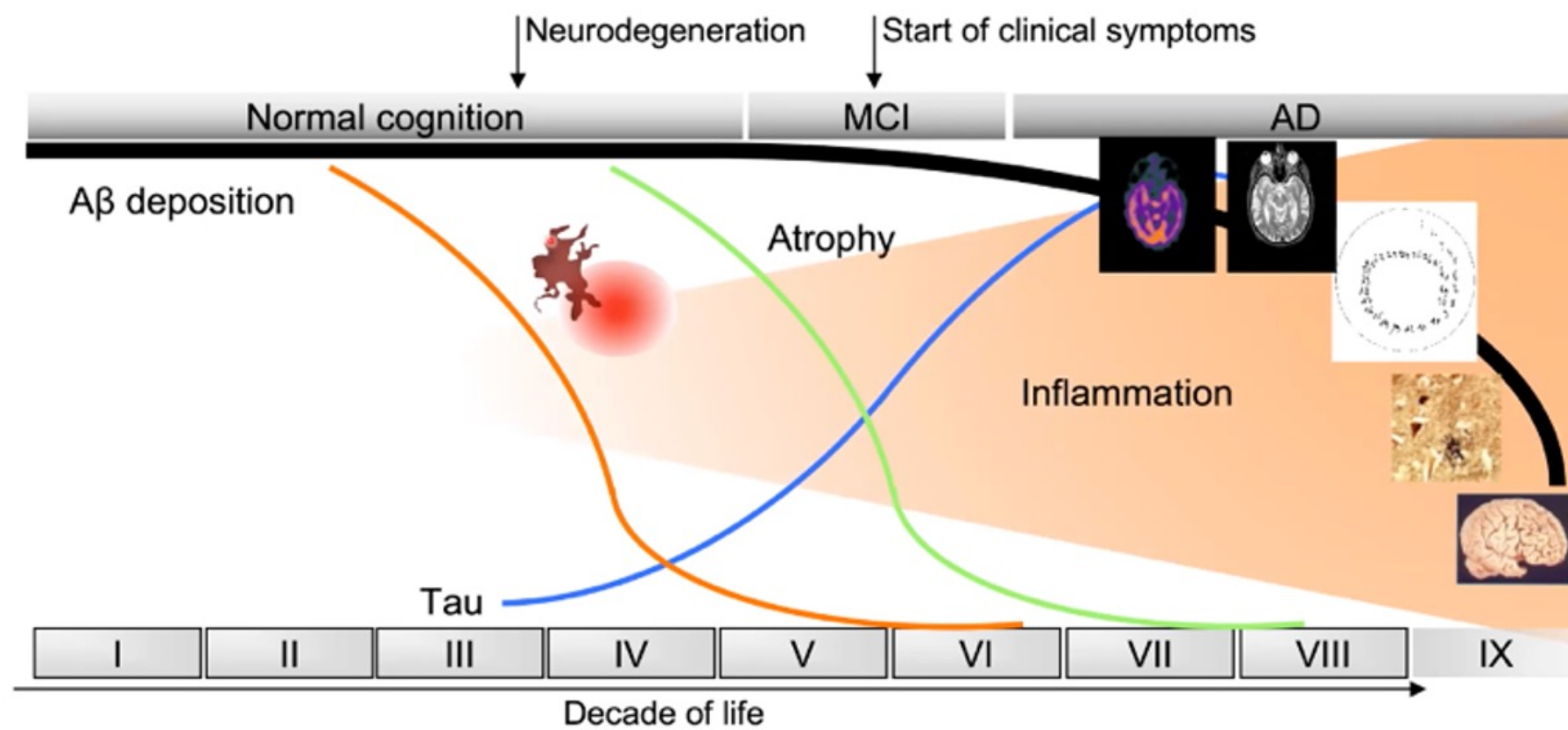


Normal



Alzheimer's

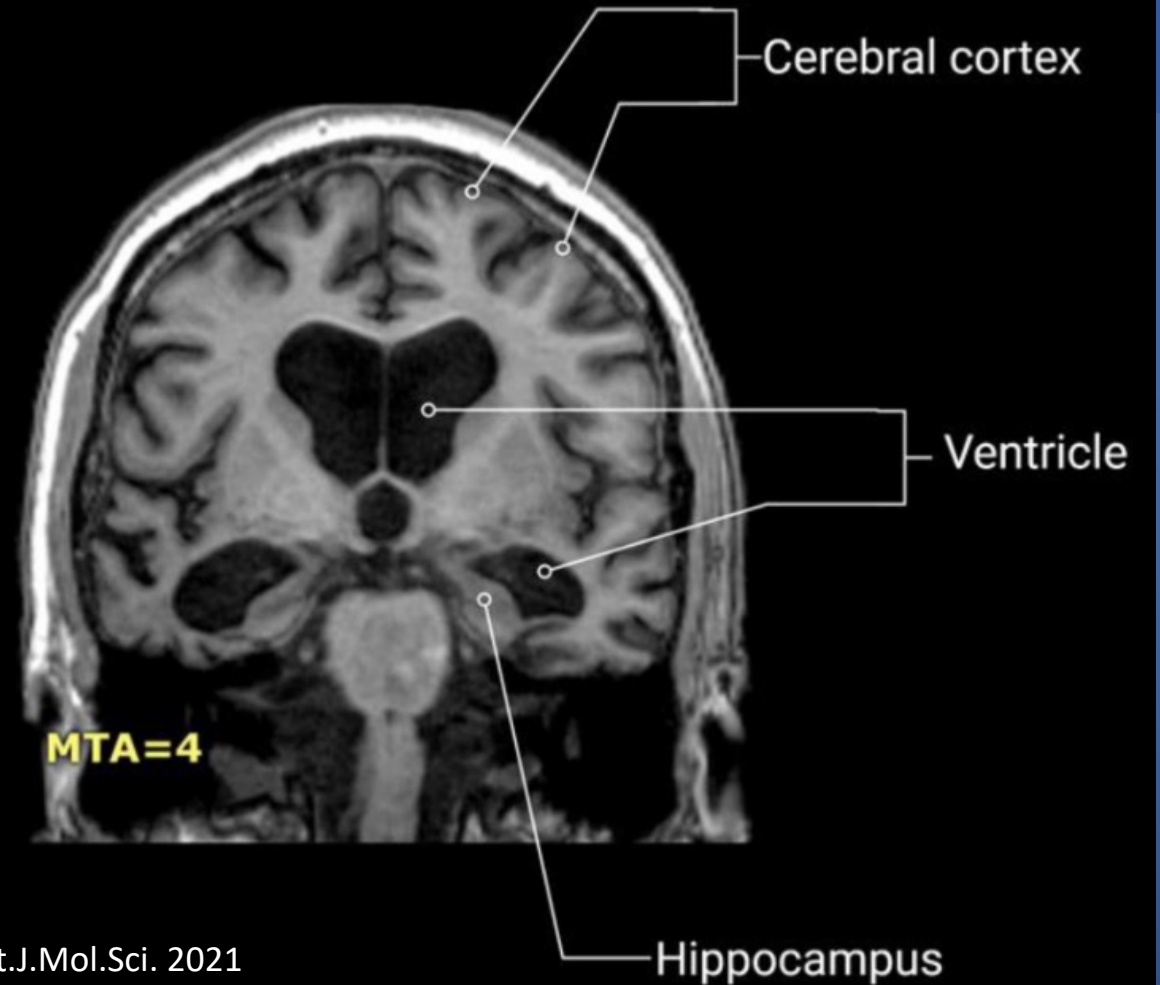
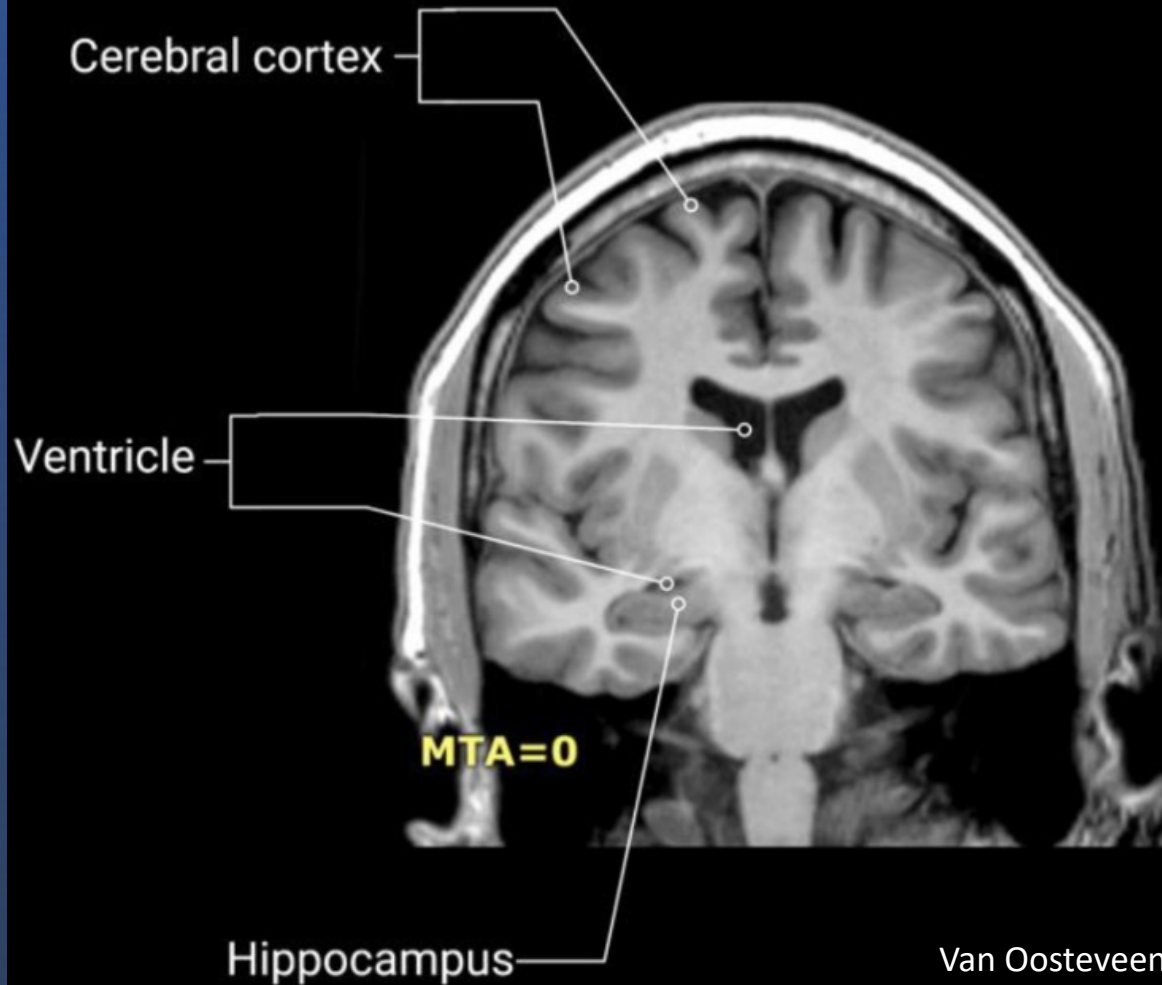




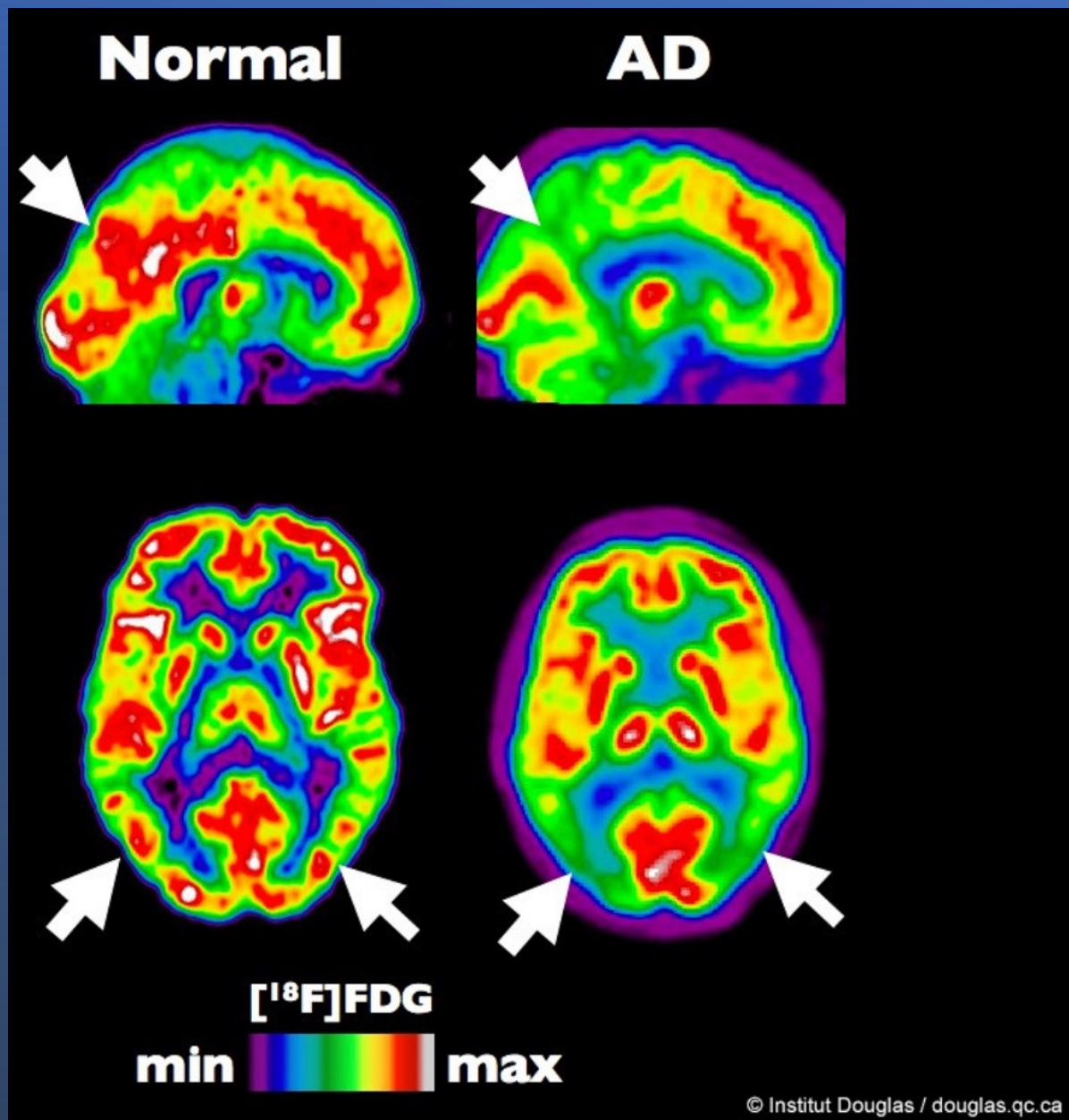


Healthy brain

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 - DÉGÉNÉRESCENCE
A	T	N
↓ Aβ 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	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
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 mendéliennes **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

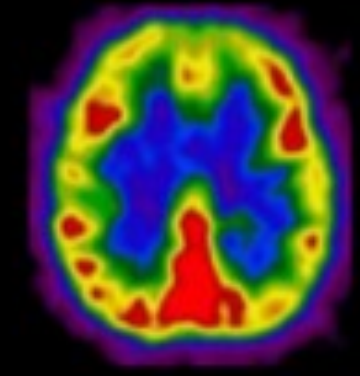
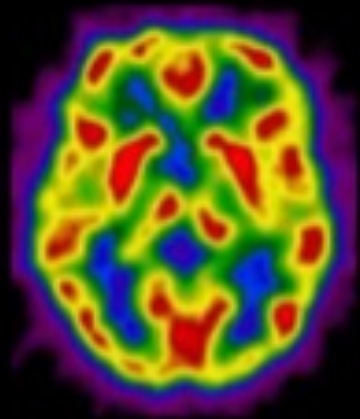
Obsessions, stéréotypies, rituels

Hyperoralité

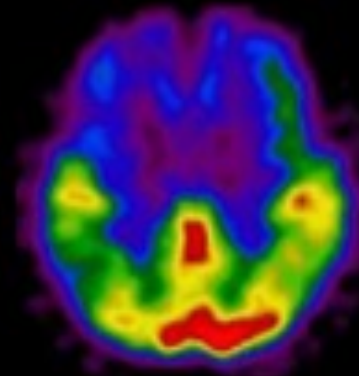
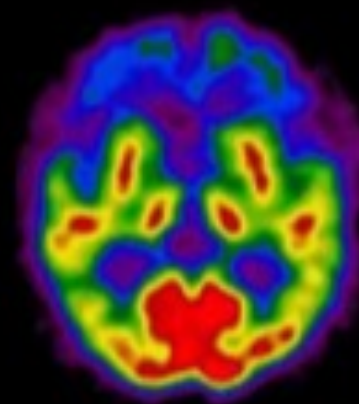
Atteinte dysexécutive longtemps isolée



Normal



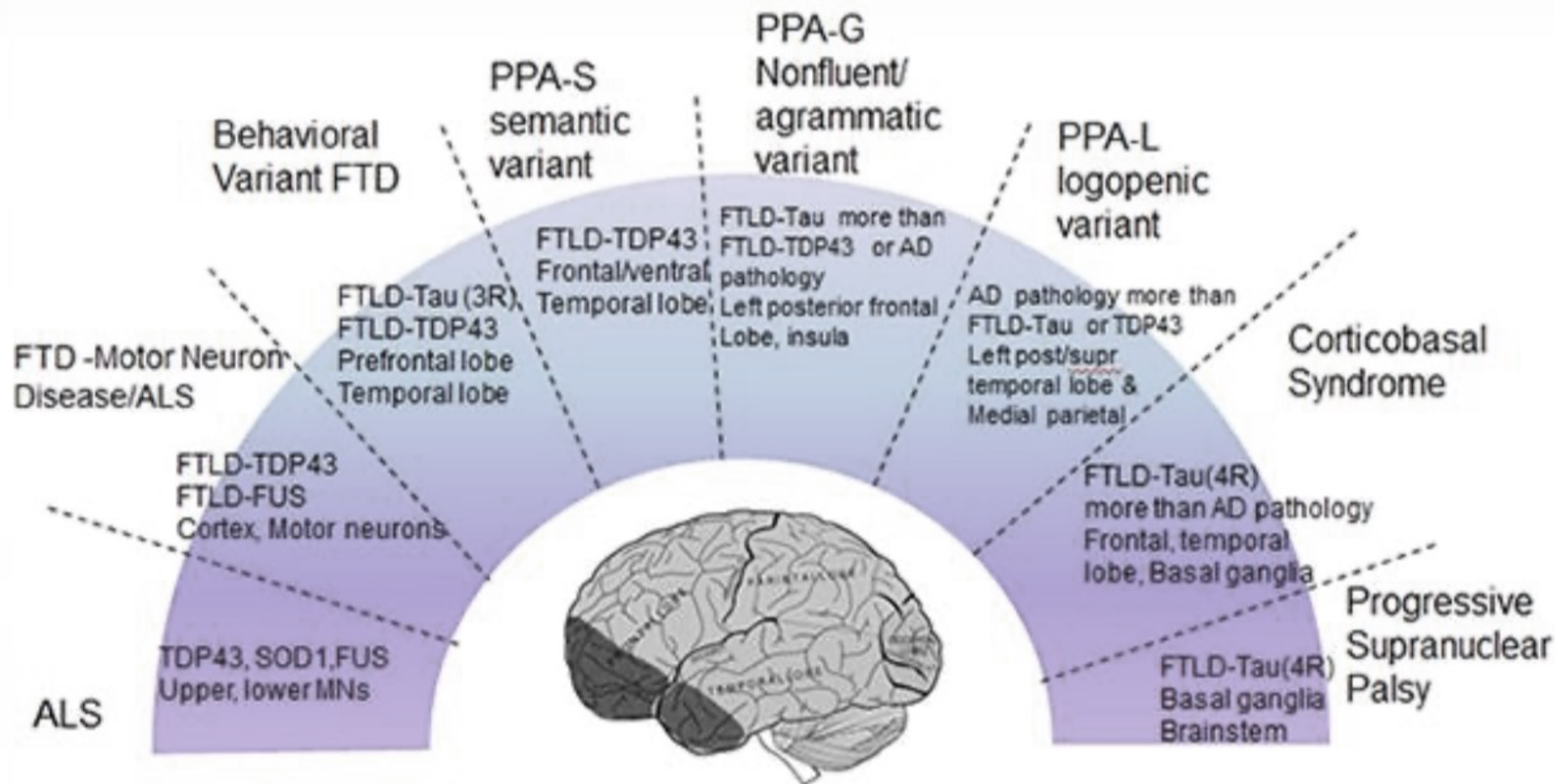
Démence
frontotemporale



PET

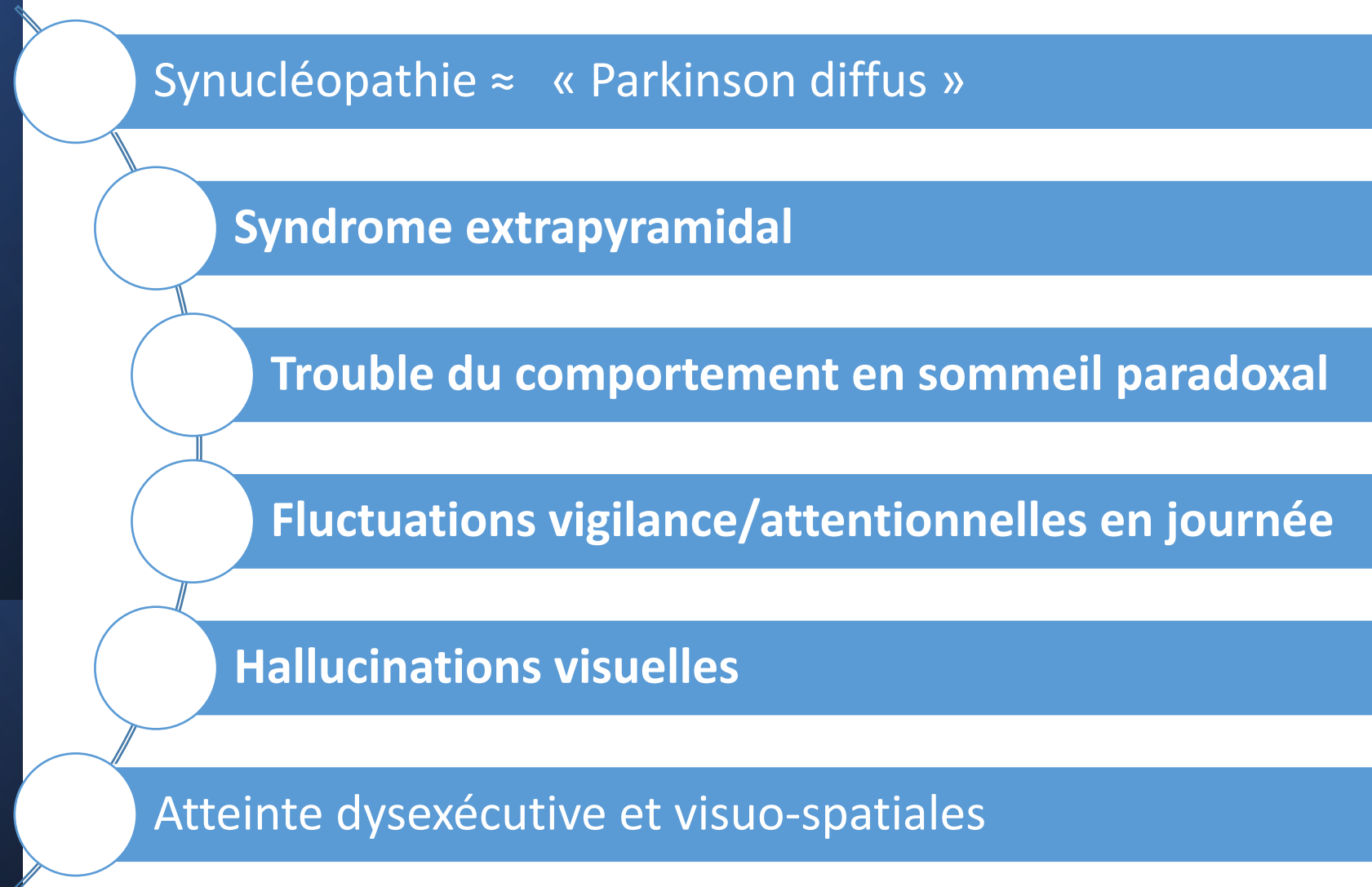


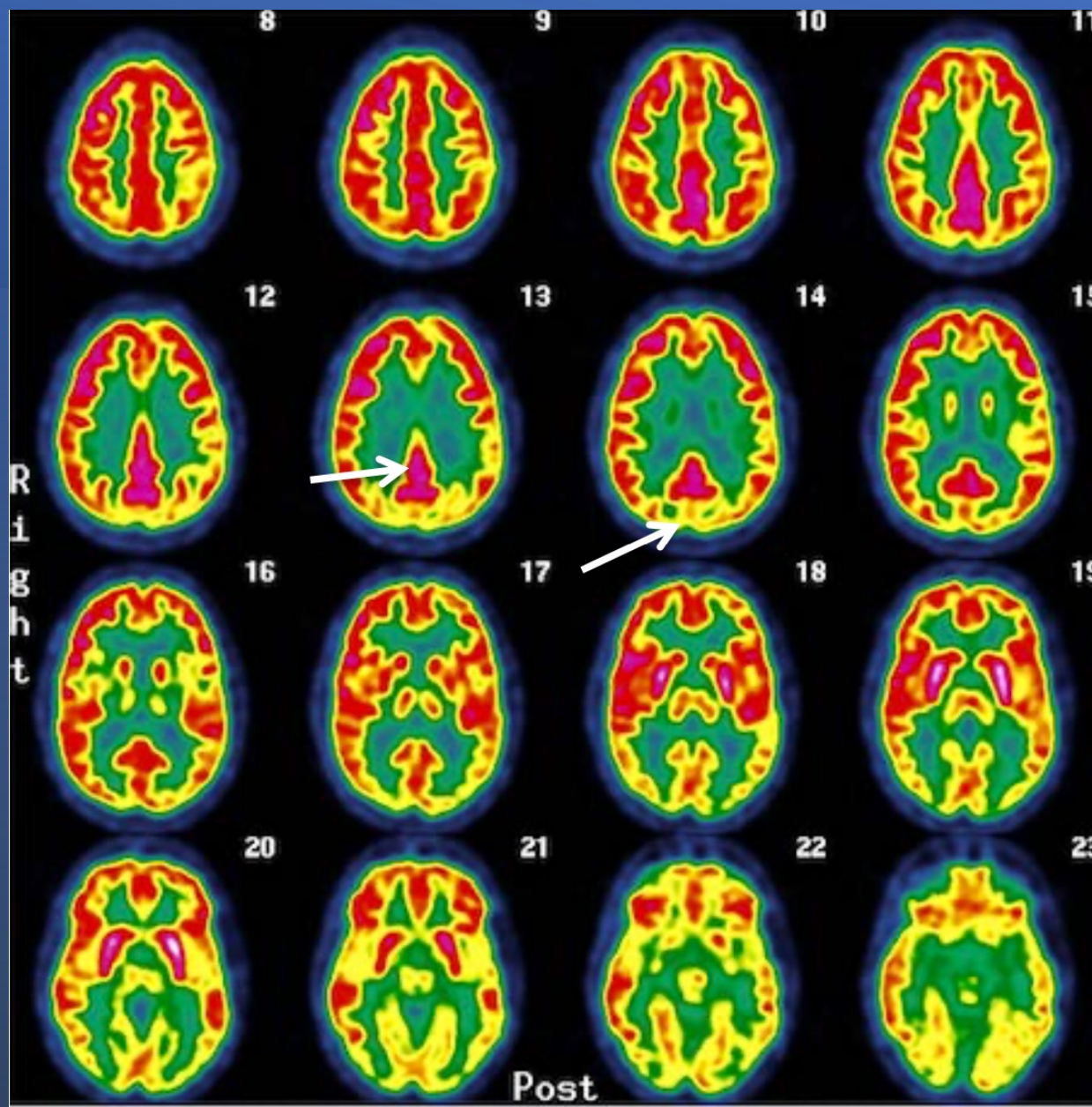
The FTD spectrum shares proteinopathies and anatomic loci





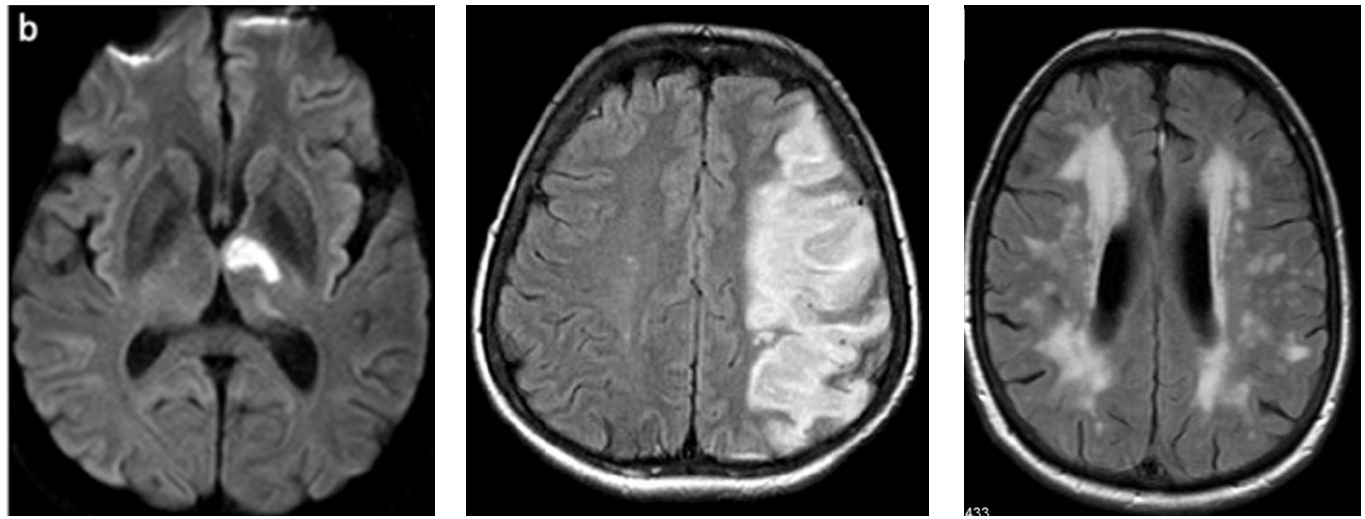
Maladie à corps de Léwy







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 Léwy 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
- ¼ de comprimé

Neuroleptiques

- **En dernier et ultime recours**
- **Danger pour le patient et/ou son entourage**
- **↑ morbi/mortalité cardiovasculaire et neurovasculaire**
- **Nouvelle génération**
- **Seroquel puis Zyprexa, à la dose minimale efficace**
- **Contrôle clinique régulier** (sommolence, 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

- Confusiogène
- Réaction paradoxale
- Chutes

Anticholinergiques

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

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
 - Aducanumab (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