

Actualités dans le domaine des troubles cognitifs: du diagnostic précoce au traitement

Frédéric Assal^a, Armin Schneider^b

^a Service de Neurologie, Département de Neurosciences cliniques, HUG, Genève

^b Service de Neurorééducation, Département de Neurosciences cliniques, HUG, Genève

Summary

Our understanding of cognitive disorders with and without dementia has been significantly improved for the last few years. "Mild cognitive impairment" (MCI) is defined by a deficit of a single cognitive domain, that is classically episodic memory, with intact activities of daily living (amnestic MCI). Other MCI subtypes have been characterized, not infrequently due to subcortical vascular disease. Longitudinal follow-up of patients with MCI showed that a substantial proportion of them convert to Alzheimer's disease (AD). Our challenge is to predict that particular patient. Brain neuroimaging such as MRI, FDG-PET or cerebrospinal fluid analysis may assist clinicians in this endeavour. A very recent functional neuroimaging technique using a ligand, ¹¹[PIB] or PIB with PET will not only allow us to differentiate prodromal dementias but also to sort out non-AD pathology. In the case of frontotemporal degeneration due to non-tau pathology, new progranulin mutations have been described. A more comprehensive understanding of this protein will allow us to better understand the regional selectivity and its link with social cognition that is a hallmark of frontotemporal degeneration. New treatments have emerged. Patients with Parkinson's disease with dementia could benefit from rivastigmine that also alleviated non-cognitive symptoms such as hallucinations and delusions. Memantine stabilized cognition and diminished agitation and aggressivity. Finally, atypical antipsychotics were not superior to placebo in the treatment of AD patients with agitation, aggression or psychosis in a large randomized-controlled trial.

Introduction

La compréhension des troubles cognitifs du registre de la démence et des prédémences a largement bénéficié des avancées récentes de la neurobiologie moléculaire, de la neuroimagerie et du suivi prospectif d'échantillons de populations à un stade précédant la démence. À l'aube de nouveaux traitements à visée étiologiques, dont de nouveaux essais de vaccination dans la maladie d'Alzheimer (MA), il nous a paru important de faire le point de la situation concernant les dernières nouveautés dans ce vaste domaine: pré-démence ou «mild cognitive impairment», neuroimagerie PET de l'amyloïde (PET-PIB) et maladie d'Alzheimer, dégénérescences fronto-temporales et progranuline, nouveautés thérapeutiques (rivastigmine dans la démence de la maladie de Parkinson, extension de l'uti-

lisation de la mémantine et inefficacité de neuroleptiques atypiques pour les troubles du comportement). Ces différentes avancées sont intégrées dans des connaissances plus générales et utiles pour le praticien neurologue (voir tableau 1).

Clinique et pré-démence

Rappelons-le, la définition classique de la démence implique au moins deux déficits cognitifs (identifiables par le clinicien, cf. tab. 1), dont la mémoire et un retentissement socioprofessionnel. Il faut bien entendu avoir éliminé une maladie générale, une affection psychiatrique ou un état confusionnel et si l'évolution est rapide et accompagnée de signes neurologiques (myoclonies, syndrome cérébelleux pour les principaux), éliminer une maladie de Creutzfeldt-Jakob en recherchant des anomalies périodiques à l'EEG et une augmentation de la protéine 14-3-3 dans le LCR. Le suivi prospectif de patients en clinique mémoire ou de cohortes de patients âgés initialement sans démence et de meilleures corrélations anatomo-cliniques ont permis de mieux caractériser ce vide nosographique précédant la démence. Les troubles cognitifs sans démence, troubles cognitifs légers ou Mild cognitive impairment (MCI) sont donc définis par une plainte mnésique si possible corroborée par l'entourage, un déficit d'au moins 1,5 écart-type par rapport à la moyenne à aux moins deux tests neuropsychologiques évaluant la mémoire épisodique, une absence d'autres déficits neuropsychologiques et une conservation des activités instrumentales de la vie quotidienne («amnestic MCI», aMCI) [1]. Ce concept s'est secondairement élargi au trouble exécutif isolé («MCI single domain») et au MCI «multiple domains» (voir tableau 2) où les déficits touchent modérément plusieurs domaines cognitifs et pour lesquels l'évolution se fait moins souvent vers la MA mais plutôt vers une démence fronto-temporale ou vasculaire [1, 2]. Pour certains, ce concept est faux et il serait plus judicieux de parler de MA prodromique, surtout si la neuroimagerie IRM montre une atrophie temporale interne, la neuroimagerie fonctionnelle un hypométabolisme pariéto-temporal ou l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) un profil caractéristique de biomarqueurs. En effet, l'agrégation de la protéine β amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine tau dans le cerveau des patients se traduit par une diminution du taux de la protéine β amyloïde et/ou une augmentation du taux de la protéine tau dans le LCR. S'il est vrai qu'un certain nombre de patients avec aMCI correspond à ce profil, tous les patients ne remplissent pas ces critères et beaucoup d'entre eux n'évoluent pas vers la MA. Quant aux autres formes de

Correspondance:

PD Dr Frédéric Assal, Médecin adjoint agrégé
Neurologie-HUG
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH-1211 Genève
Frederic.Assal@hcuge.ch

MCI, une grande partie d'entre eux sont en rapport avec des lésions vasculaires sous-corticales longtemps appelées, à tort, silencieuses. Le rôle de la leucoaraïose est encore à préciser et fait l'objet de grandes études prospectives en cours.

En raison de la conversion possible du MCI vers la MA, plusieurs essais thérapeutiques ont été menés avec les trois cholinomimétiques actuellement disponibles sur le marché suisse et mondial. Les résultats ont été négatifs pour la galantamine et la rivastigmine et jugés médiocres à prometteurs pour le donépézil, sachant que ces résultats hétérogènes sont en grande partie expliqués par des différences méthodologiques et en particulier les critères d'inclusion ou les tests psychométriques utilisés. Le donépézil n'a pas modifié l'outcome primaire, qui était le taux de conversion à 3 ans vers la MA, mais a retardé son apparition après les 12 premiers mois et eu un effet significatif sur la cognition à 18 mois [3]. Il est donc raisonnable de proposer ce traitement au patient avec aMCI qui est demandeur en expliquant les limites de ce traitement et que son remboursement puisse être justifié auprès de la caisse maladie. Pour les autres formes de MCI, si des lésions vasculaires sont mises en évidence, un traitement agressif des facteurs de risque est à proposer, même en l'absence d'évidences données par les preuves. En effet, de plus en plus de données épidémiologiques s'accumulent en aval du MCI, soulignant les liens entre MA et facteurs de risque vasculaire, notamment à l'âge adulte. En suivant prospectivement 1409 sujets normaux sur 20 ans, une équipe suédoise a identifié les 7 facteurs les plus susceptibles de prédire un haut risque de démence ultérieure que sont l'âge, le sexe masculin, le bas niveau d'éducation, l'hypertension, l'obésité, l'hypercholestérolémie et l'inactivité physique. Un score

de risque sur 15 points avec un cut-off à 9 calculé à partir de ces données est un des premiers du genre. Incomplet, car n'ayant pas pris en compte le diabète, il doit rendre attentif les neurologues à cette fenêtre que représente l'âge adulte et qui prédispose au développement d'une maladie qui reste cliniquement longtemps silencieuse [4] (tab. 2).

Diagnostic et neuroimagerie

Parmi les examens complémentaires, la neuroimagerie IRM a sans doute la première place, d'une part pour éliminer une rare lésion focale, comme un méningiome, mais surtout pour évaluer une éventuelle composante vasculaire pouvant participer aux troubles, sachant que l'examen neuropsychologique ne le permet pas toujours. Dans certains cas, des lésions vasculaires stratégiques (thalamus, gyrus angulaire gauche) ou une importante atteinte de la substance blanche, sous-estimée au CT-scanner, sont mises en évidence. Dans d'autres cas, des patients avec de nombreux facteurs de risque sont indemnes de lésions vasculaires et ont un pattern neuropsychologique et à l'IRM de MA, ce qui confirme les liens pathogéniques entre facteurs de risque et MA.

La neuroimagerie fonctionnelle par PET-FDG ou SPECT révèle elle aussi des patterns de déficits de métabolisme ou de perfusion caractéristiques d'une démence frontotemporale ou d'une MA. De nouveaux ligands radioactifs, dont le Pittsburgh Compound B, [^{11}C] PIB ou PIB [5], ayant une affinité pour les plaques amyloïdes, ont été développés. Actuellement encore des outils de recherche, ils permettent de différencier une MA d'une dégénérescence fronto-

Fonction cognitive	Test	Structure cérébrale	Remarque
Attention/mémoire de travail	Empan auditivo-verbal à l'endroit (5 ou plus)	Vaste réseau sous-cortical et cortical. En partie cholinergique	Souvent altéré dans la démence à corps de Lewy, la démence de la maladie de Parkinson et toutes démences avancées
Langage	Fluence spontanée. Dénomination orale, compréhension orale, répétition orale, écriture, lecture	Aires du langage	Surtout altéré dans l'aphasie primaire progressive ou dans la maladie d'Alzheimer
Aptitudes visuo-spatiales	Copie des 2 pentagones du MMSE ou du cube en perspective	Lobe pariétal droit (et gauche)	A une même sévérité, plus altéré dans la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer
Fonctions exécutives	Test de la montre Fluences verbales: génération en 1 min de >12 noms d'animaux/ >de 10 mots débutant par la lettre p Top-top (consignes gestuelles inverses) Séquences graphiques, séquences gestuelles (paume-tranche-poing)	Lobe frontal et ses connexions sous-corticales	Altérés dans les démences non-Alzheimer en particulier les démences fronto-temporales. Cependant, ils peuvent parfois être préservés au contraire du comportement (conduites sociales) et de la nosognosie
Mémoire épisodique	Rappel différé libre puis indicé de 3, 5 ou 8 mots. La normalisation avec l'indice indique une atteinte de la récupération (cortex frontal)	Hippocampe, régions parahippocampiques (et lobe frontal)	Isolément altéré dans l'aMCI, et plus altéré pour un même degré de sévérité dans la maladie d'Alzheimer que dans les autres démences
Mémoire sémantique	Définitions de mots, par ex. hippopotame, des connaissances acquises (par ex. ville)	Lobe temporal antérieur et inférieur gauche	Altéré dans les démences sémantiques
Multiplés	MMSE (minimental status examination) <25/30 signe souvent une démence	Multiplés structures ci-dessus	Limité dans l'évaluation des fonctions exécutives, hémisphériques droites, en cas de démence frontotemporale, de MCI, ou de dépression

Tableau 1. Principaux tests cognitifs «au lit du malade».

Ces tests non psychométriques et le MMSE, ne se substituent pas à l'examen neuropsychologique détaillé. Dans de nombreux cas, ils suffisent. Dans d'autres, ils sont une orientation précieuse.

temporale, de préciser si un MCI entre dans le cadre d'une MA prodromique, ou encore de détecter une éventuelle MA sous-jacente dans le cadre d'une dépression du sujet âgé, dont l'appréciation peut être rendue difficile.

Dégénérescences frontotemporales, cognition sociale et neuropathologie moléculaire

Dans le grand groupe des pathologies non-Alzheimer, les dégénérescences frontotemporales occupent un rang important. Dans environ 30% des cas, une anamnèse familiale est retrouvée et leurs manifestations cliniques sont généralement plus précoces que celles de la MA. Aphasie progressive non-fluente, démence sémantique et démence frontotemporale (DFT) en sont les 3 principaux phénotypes cliniques. Les DFT sont souvent méprises pour des affections psychiatriques, le tableau étant dominé par des troubles comportementaux et de la personnalité comme la désinhibition, l'impulsivité et l'apathie. Dans le domaine des neurosciences, ces affections représentent un important champ d'investigation des troubles de la cognition sociale et des émotions (empathie, théorie de l'esprit, nosognosie, self-monitoring) sous-tendus par des réseaux corticaux et sous-corticaux frontotemporaux à prédominance droite, limbiques et striataux dont les régions orbitofrontales et les noyaux amygdaliens.

Sur le plan de la neuropathologie moléculaire, ces démences non-Alzheimer initialement tau (codée par le gène MAPT sur le chromosome 17) se sont élargies aux pathologies ubiquitine et plus récemment à la progranuline (dont

le gène PGRN est aussi sur le chromosome 17), expliquant une bonne partie de ces formes «tau-négatives» [6]. L'étude anatomoclinique de deux familles avec mutations PGRN a montré qu'il pouvait y avoir une prédominance de l'atteinte au niveau de l'hémisphère gauche et un phénotype d'aphasie progressive avec troubles phonologiques pour un membre de la famille et une prédominance dans les régions frontales et phénotype de démence frontotemporale avec apathie au premier plan pour un autre membre de la même famille [7]. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et génétiques de la progranuline et de son gène permettra possiblement de développer des traitements étiologiques dans ces formes de dégénérescences frontotemporales.

Traitements

On rappellera les principaux traitements des démences reconnus en Suisse depuis plusieurs années (tab. 3). Mentionnons qu'après l'échec du premier vaccin contre la protéine amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, d'autres essais d'immunisations active et passive sont actuellement en cours. Récemment, la rivastigmine, un des trois cholinomimétiques sur le marché, a permis, dans une grande étude randomisée en double aveugle [8], d'améliorer ou de stabiliser les troubles cognitifs de la démence de la maladie de Parkinson, dont l'expression clinique ressemble à la démence à corps de Lewy (prédominance des troubles exécutifs et visuospatiaux sur l'atteinte de la mémoire qui bénéficie de l'indigence), mais dont le délai entre l'atteinte motrice et la démence doit

MCI	Domaine cognitif	Examens complémentaires		Traitement	Evolution potentielle
Amnésique	Mémoire épisodique	IRM	Atrophie temporale interne ou globale	Discuter donépézil	Maladie d'Alzheimer (taux de conversion environ 15%/an)
		PET	Hypométabolisme pariéto-temporal		
		LCR	Protéine tau/protéine β amyloïde		
Domaines multiples	Mémoire épisodique, fonctions isuo-spatiales, fonctions exécutives	IRM	Atrophie globale	Pas de données	Maladie d'Alzheimer
			Atteinte vasculaire sous-corticale	Traiter les facteurs de risque vasculaire	Démences vasculaires
Domaine unique (non amnésique)	Fonctions exécutives	IRM	Atteinte vasculaire sous-corticale	Traiter les facteurs de risque vasculaire	Démences vasculaires
			Dilatation ventriculaire	Ponction soustractive/drain	Démence de l'hydrocéphalie à pression normale
			Atrophie globale ou antérieure	Pas de données	Démence à corps de Lewy, démence frontotemporale, maladie d'Alzheimer atypique, Démence HIV
	Langage	IRM	Atrophie périsylvienne gauche	Pas de données	Dégénérescence fronto-temporale, maladie d'Alzheimer atypique
	Fonctions visuo-constructives	IRM ?DAT-scan	Atrophie postérieure Hypoperfusion ganglions de la base (pas de données)	Pas de données	Variante postérieure de la maladie d'Alzheimer Démence à corps de Lewy
	Praxies gestuelles (apraxie du langage)	IRM PET	Atrophie pariétale asymétrique Hypométabolisme pariétal asymétrique	Pas de données	Dégénérescence cortico-basale avec démence

Tableau 2. Sous-types de MCI et leur évolution potentielle.

Indication		Dose initiale	Dose d'entretien (journalière)	Effets secondaires	Remarques	Futures directions	
Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (InhAChE)	Donépézil	Stade débutant à modéré de la maladie d'Alzheimer, de la démence à corps de Lewy et de la démence vasculaire	5 mg en une prise	10 mg en une prise (à augmenter après 1 mois)	Gastrointestinaux (GI) Bradycardie, bloc AV	Efficacité similaire, dépendant de l'expérience du clinicien et de la tolérance du patient MCI: pas de consensus mais essai de donépézil peut être proposé	Comparaisons entre les InhAChE («Head-to-head») Mieux définir les répondeurs des non-répondeurs
	Galantamine		8 mg en une prise (avec les repas)	16 (24) mg en une prise après 1 (2) mois	Idem		
	Rivastigmine	1 ^{er} choix dans la démence de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy	1,5 mg 2×/j (avec les repas) Patch 5–10	Titration tous les 15 j par paliers de 3 mg/j (max de 12 mg/j) Augmentation après un mois	Idem, GI plus marqués GI moins marqués que pour les capsules		
Agents anti-NMDA	Mémantine	Stade modéré à sévère Stade débutant si contre-indication ou effet secondaire aux InAChE	10–20	Titration sur 4 semaines (paliers hebdomadaires de 5 mg)	Vertiges, confusion, somnolence, hallucinations	Possible titration en 2 paliers (10 puis 20) Effets sur l'agitation	Comparaisons avec les InhAChE

Tableau 3. Recommandations thérapeutiques en Suisse dans les démences (traitements pharmacologiques).

Pour les troubles du comportement voir texte.

être au moins d'un an. L'attention et les fonctions exécutives étaient significativement améliorées par le traitement. Les troubles du comportement étaient également soulagés (hallucinations et idées délirantes). Les effets secondaires étaient les effets cholinergiques habituels digestifs et parfois une aggravation du tremblement.

La mémantine, un antagoniste du récepteur NMDA, a reçu l'autorisation de mise sur le marché européen et américain depuis plusieurs années, pour les démences (MA et démences vasculaires) de degré modéré à sévère, en monothérapie. Bien que les données soient encore préliminaires, un collège d'expert propose qu'elle soit associée d'emblée à la MA de degré modéré, ce qui n'est pas une attitude unanime en Suisse, ou qu'elle soit utilisée en deuxième intention dans le degré débutant si les cholinomimétiques sont contre-indiqués (BAV1 ou bradycardie sinusale) ou non-supportés [9], ce que nous recommandons. En plus de ses effets sur la cognition et l'impression clinique globale, un effet psychotrope sur l'agitation semble se dessiner pour cette molécule, ce trouble du comportement n'étant pas rare dans les formes modérées à avancées de la MA ou des démences vasculaires.

Les neuroleptiques atypiques (olanzapine, quetiapine, risperidone), dans la grande étude multicentrique CATIE [10] de patients avec MA et psychose ou agitation ont montré que le délai moyen jusqu'à leur arrêt motivé par le jugement clinique (correspondant à une impression globale d'inefficacité) était significativement plus court qu'avec le placebo, révélant ainsi leur inefficacité sur ces troubles du comportement. De plus, leur utilisation était entachée d'effets secondaires comme les signes extrapyramidaux (pour l'olanzapine et la rispéridone), la sédation (les 3) ou la prise de poids (pour les 3).

Conclusion

Le fardeau démographique que représentent les démences neurodégénératives et vasculaires ne fera que s'alourdir dans les années à venir. A l'aube de nouveaux traitements comme

la vaccination dans la MA, les avancées des neurosciences cliniques et fondamentales, de l'épidémiologie à la génétique en passant par la neuropsychologie et les sciences cognitives permettront sans doute de mieux traiter nos patients et de le faire plus tôt tout en prenant en charge les patients à des stades avancés.

Références

- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58:1985–92.
- Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22:312–9.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379–88.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006;5:735–41.
- Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 2007;68:1718–25.
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006;442:916–9.
- Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AM, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain.* 2006;129:3091–102.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2509–18.
- Fillit HM, Doody RS, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4 Suppl A:S9–S24; quiz S5–S8.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006;355:1525–38.