

# Repérage et prise en charge des troubles neurocognitifs

Lucie Boucher  
Interniste-gériatre  
CHUM  
22 avril 2016

- Pas de conflits d'intérêts

# Objectifs

- Évaluer les plaintes cognitives en cabinet
- Comprendre les indications et les limites des bio-marqueurs dans l'évaluation des plaintes cognitives
- Connaître les traitements disponibles pour les troubles neurocognitifs, effets attendus et indésirables

# Plan

- Historique
- Épidémiologie
- Dépistage
- Évaluation
- Traitement
- Conclusion

# Historique

- Description de la maladie d'Alzheimer début du vingtième siècle
- Programme de recherche fin du vingtième siècle
- Premier traitement pharmacologique, début des années '90 aux USA
- Premier traitement au Canada, 1997
- Actuellement 4 médicaments approuvés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer
- 2009, dépôt du rapport Bergman

# Épidémiologie

- L'âge est le facteur de risque le plus important pour le développement de troubles neurocognitifs majeurs
- Vieillesse de la population, 22% au dessus de 65 ans en 2030
- Étude Santé-Vieillesse Canada

>65	8%
65-74	2%
75-84	10%
>85	34%

# Autres facteurs de risque

- HTA
- Diabète
- FA
- Faible scolarité
- Trauma crânien
- Femme
- Génétique: PS-1, APP, ApoE4

# Dépistage

- Qui soulève la question
- Quand doit-on dépister
- Comment faire le dépistage



# Qui

- Souvent inquiétude d'un proche qui note un changement dans le fonctionnement du patient ou un changement de comportement
- Parfois un autre professionnel de la santé
  - Infirmière
  - Pharmacien
- Médecin

# Quand

- Lors d'une évaluation périodique
- Lors de la complétion d'un formulaire
- Prévoir du temps spécifique pour cette évaluation
- Peut être effectué par différent membre de l'équipe

# Comment

- Questionnaire ciblé
  - Mémoire,
  - Langage
  - Praxie
  - Fonctions exécutives
  - Évolution dans le temps
  - Circonstances d'apparition
  - Impact
  - Autres symptômes

# Mémoire

- Questions répétitives
- Oubli de rendez-vous, de paiement, Rx
- Mémoire ancienne

# Langage

- Chercher les mots, pas juste les noms de personne
- Transformer les mots
- Se tromper de mots
- Difficulté à comprendre
- Difficulté à lire
- Difficulté à écrire

# Praxie

- Capacité à effectuer une tâche
- Utilisation d'électronique, nouveau et ancien
- Bricolage, réparation
- Habillage

# Fonctions exécutives

- Complexité des tâches accomplies au quotidien
- Simplification des projets
- Capacité à s'adapter à une nouvelle situation

# Évolution

- Le mode d'apparition et l'évolution dans le temps permet de différencier les causes possible des troubles cognitifs
  - Soudain: AVC, délirium
  - Insidieux: processus dégénératif
  - Période de stabilité: vasculaire
  - Fluctuations: Corps de Lewy



# Circonstances

- Problème médical, chirurgie: délirium
- Nouveau médicament: délirium, effet secondaire
- Chute: commotion cérébrale
- Perte récente, déménagement: problème d'adaptation

# Impact

- L'impact permet de déterminer le niveau d'atteinte
  - AVDs: finances, Rx, courses, cuisine, conduite auto
  - AVQs: hygiène, habillage, toilette, déplacements
- Permettra de mieux orienter les traitements

# Autres symptômes

- Symptômes neurologiques
- Trouble de la marche
- Incontinence
- Changement de personnalité
- Symptômes psychotiques
- Autres symptômes physiques

# Examen physique

- Vérifier pour de l'orthostatisme
- Éliminer des signes d'insuffisance cardiaque ou respiratoire ou autre pathologie aiguë qui pourrait affecter les résultats des tests cognitifs
- Examen neurologique avec attention particulière pour de la rigidité, des mouvements anormaux ou des signes de latéralisation, démarche

# Évaluation cognitive

- Outil standardisé ou maison
- Outil standardisé
  - Permet de comparer entre différents évaluateurs
  - Influencé par l'âge et la scolarité
  - Parfois pas disponible dans la langue maternelle du patient
- Outil maison
  - Individualisé
  - Moins reproductible

# MMSE

- Élaborer en 1974 pour distinguer entre des patients hospitalisés pour des problèmes psychiatriques et démences
- Évalue principalement la mémoire
- Influencé par la scolarité
- Utilisé dans les grandes études comme critère d'inclusion
- Données disponibles pour correction selon la scolarité

# MoCA

- Développé pour dépister les troubles cognitifs légers chez les patients avec haute scolarité
- Évalue plusieurs domaines: mémoire, langage, attention, fonctions exécutives
- Influencé par une scolarité faible
- Validé dans plusieurs langues

# 5 mots de Dubois

- Dépiste uniquement la mémoire
- Trouble de consolidation spécifique à la maladie d'Alzheimer



# MoCA B

- Outil en développement
- Disponible en anglais pour le moment
- Tente d'évaluer les patients avec peu ou pas de scolarisation

# Bilan paraclinique

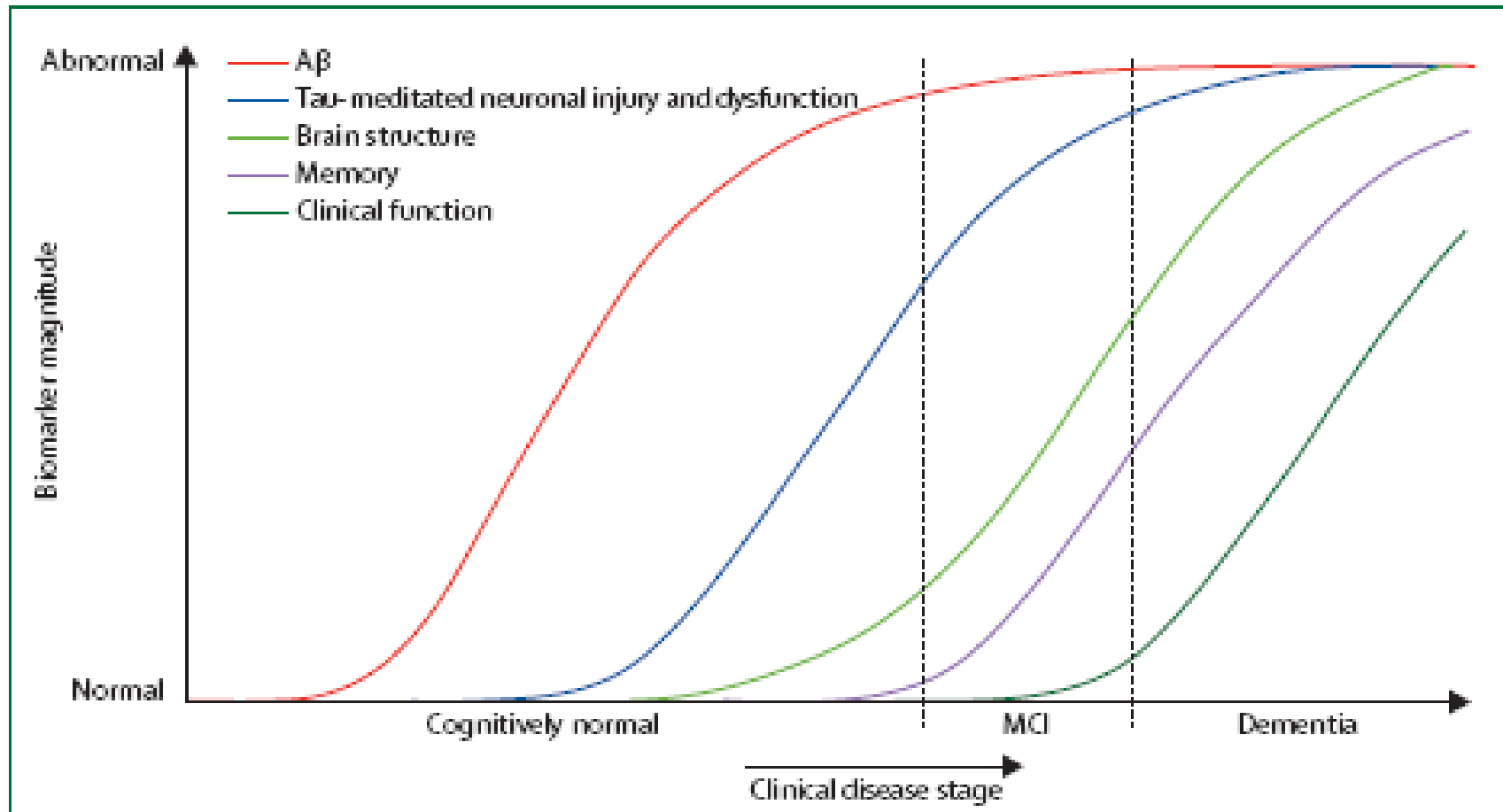
- Éliminer des troubles métaboliques qui pourraient contribuer aux déficits constatés
  - FSC
  - Biochimie
  - Bilan phospho-calcique
  - TSH
  - B12
- Imagerie

# Imagerie

- Scan cérébral: peu sensible pour l'atrophie ou la charge micro-vasculaire
- IRM: permet de bien évaluer la leucoaraiose, l'atrophie peut être quantifiée
  - Long et difficile pour certains patients
- TEP cérébral: FDG, marqueur de métabolisme
  - Permet d'évaluer certains profils de baisse d'activité
  - Dépendant du lecteur

# Biomarqueurs

- Tenter de mieux caractériser la maladie ainsi que son stade
- Marqueurs surtout développés pour la maladie d'Alzheimer
- Non recommandés d'emblée
- Utilisés principalement en recherche
- Ont servi à l'élaboration de la théorie de l'évolution de la maladie et les nouveaux critères diagnostics



# Marqueurs LCR

- Abêta 42: diminué dans la maladie d'Alzheimer, marqueur de l'accumulation, le premier à se positiver
- TauP et Tau total: augmenter, marqueur de la perte neuronale, corrèle plus avec les symptômes cliniques
- Plusieurs équipes étudient la fiabilité des dosages sanguin afin d'éliminer le besoin de PL

# Marqueurs en imagerie

- IRM avec volumétrie des hippocampes
  - Permet d'objectiver la perte neuronale
- TEP amyloïde
  - Permet de visualiser la déposition d'amyloïde
  - Disponible dans le cadre de projet de recherche
  - Associé spécifiquement à la maladie d'Alzheimer
- TEP Tau
  - En développement

**TRAITEMENT**



# Traitements

- Les traitements disponibles actuellement sont indiqués pour les patients souffrants de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré pour les inhibiteurs de la cholinestérase.
- Traitements aussi pour la démence mixte et à Corps de Lewy
- Traitements à but symptomatique seulement

# Traitements

- Les 3 inhibiteurs de l'acétylcholinestérase actuellement disponibles permettent une amélioration ou une stabilisation des symptômes chez 2/3 des patients traités
- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (iACh) permettent un maintien de l'autonomie et peuvent retarder l'hébergement

# Traitement

- La mémantine est indiquée en monothérapie ou en combinaison dans la démence d'Alzheimer modérée à sévère.
- Il s'agit d'un traitement à but symptomatique.

# Donépézil

- Inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase
- Demi-vie plasmatique: 50-70 heures
- Liaison protéine: 96%
- Élimination: hépatique, CYP 2D6 et 3A4
- Posologie: 5-10 mg Die

# Donépézil (suite)

- Études randomisées double-insu, durée de 52 semaines
- Période de retrait
- Études dans la maladie d'Alzheimer à un stade léger-moderé (MMSE: 10-26)
- Étude dans la démence vasculaire
- Étude ouverte dans la démence à Corps de Lewy

# Donépézil

- Étude sur l'effet à long terme du traitement
  - Compilation des suivis de toutes les études de phases ouvertes.
  - Retard d'hébergement pour les patients ayant débuté le traitement plus tôt et surtout l'ayant poursuivi plus de 12 mois en comparaison avec les patients peu exposés

# Donépézil

- MCI:
  - Essai randomisé double insu durée de 3 ans:
  - Baisse du risque de conversion en MA durant les premiers 12 mois.
  - Pas de différence à 3 ans
  - Plus de bénéfices dans le groupe apoE4 +

# Donépézil

- Étude AD 2000:
  - Étude faite en Grande-Bretagne
  - But: évaluer l'efficacité à long terme du donépézil
  - Pas d'effets notés
  - Wash out à toutes les années
  - 566 patients à 20 qui complètent la phase 3



# Rivastigmine

- Inhibiteur acétyl et butyryl cholinestérase
- Demi-vie plasmatique: 0.6-2 heures
- Liaison protéine: 40%
- Élimination : rénale
- Posologie: 1,5- 3,0- 4,5-6,0 mg BID
- Exelon timbre: 5, 10 die

# Rivastigmine (suite)

- Études randomisées double-insu, durée 26 semaines suivi d'une phase ouverte
- Pas de période de retrait
- Études dans la démence mixte
- Études ouvertes dans la démence à Corps de Lewy
- Études sur les troubles de comportements
- Étude dans la démence et Parkinson

# Rivastigmine

- Plusieurs études ouvertes de type observationnel dans les troubles de l'humeur et du comportement associés à la démence
- Étude pour le changement du donépézil à la rivastigmine
  - Soit pour non efficacité ou effets secondaires
  - Étude ouverte
  - Durée de 6 mois
  - Stabilisation ou amélioration chez 56,2% des patients

# Rivastigmine

- Étude chez la démence et Parkinson
- Démence légère à modérée au moins 2 ans après le diagnostic de Parkinson
- Randomisée double insu contre placebo
- Durée de 24 semaines
- Amélioration sur le plan cognitif, fonctionnel, comportemental
- Pas de détérioration sur le plan moteur

# Donépézil vs rivastigmine

- Bullock R., Current medical research opinion, 2005
  - Etude comparative de 2 ans entre aricept et exelon
  - MMSE 10-20
  - 994 patients, 57.9% complètent
  - Pas de différence significative entre les 2 traitements sur le plan cognitif, légère différence sur le plan fonctionnel
  - Plus d'abandon lors de la période de titration avec exelon

# Galantamine

- Inhibiteur acétylcholinestérase et modulateur allostérique du récepteur nicotique
- Demi-vie plasmatique: 5-7 heures
- Liaison protéine: 18%
- Élimination: rénale et hépatique, CYP 2D6, 3A4
- Posologie: 8, 16, 24 mg die

# Galantamine (suite)

- Études randomisées double-insu durée de 26 semaines suivi d'une phase ouverte
- Études dans la maladie d'Alzheimer, la démence mixte et vasculaire
- Étude long terme de 36 mois, déclin moindre chez les patients traités que dans une courbe de déclin projeté

# Galantamine

- Étude comparative contre donépézil
  - Durée 1 an
  - Maladie d'Alzheimer légère à modéré
  - But primaire: amélioration sur le plan fonctionnel
  - Buts secondaires: aspect cognitif, comportemental



# Galantamine

- Résultats :
  - Pas de différence au niveau fonctionnel
  - MMSE plus élevé de 1 point dans le groupe galantamine
  - Croisement de la ligne de base à 9 mois pour donépézil et 12 mois pour la galantamine

# Mémantine

- Antagoniste du récepteur NMDA avec affinité modérée, non-compétitif dont la liaison est dépendante du voltage
- Cinétique de blocage similaire ou plus rapide que d'autres bloqueurs classiques
  - dizocilpine, dextrorphan, kétamine, dextromethorphan

# Pharmacocinétique

- Biodisponibilité 100%
- Pas influencée par la prise d'aliments
- 45% liaison aux protéines plasmatiques
- Demi-vie élimination terminale 60-100 heures
- Excrétion rénale
- Ne passe pas par le P450
- Pas d'inhibition sur le P450

# Effets secondaires

- 84% mémantine vs 87% placebo
- Moins d'agitation
- Plus d'insomnie (10% vs 8%)
  - d'étourdissement (6% vs 3%)
  - de céphalée (6% vs 4%)
  - d'hallucination (6% vs 3%)

# Essais cliniques

- Monothérapie:
  - Alzheimer modéré-sévère
  - Démence sévère (AD ou vasculaire)
  - Démence vasculaire
- Combinaison, donépézil+mémantine
  - Alzheimer modéré-sévère

# Monothérapie Alzheimer

- Étude multi-centrique randomisée contre placebo, double-insu
- MMSE 3-14
- FAST >6a
- Durée 28 semaines
- Mémantine 10 mg BID
- CIBIC+, ADCS-als, SIB, GDS, FAST, NPI, RUD

# Mémantine

- 181 patients terminent sur 252
- Moins de détériorations sur le plan cognitif
- Moins de détérioration sur le FAST
- Pas de différence au NPI
- Diminution du temps consacré au soins (45hres par mois)
- Baisse du coût des soins de santé

# Donépézil avec mémantine

- Alzheimer modérée-sévère
- Étude de phase III
- Randomisée double-insu
- Durée 6 mois
- 403 patients au total
- Amélioration soutenue avec double thérapie



# Le coût est-il justifié?

- Beaucoup de réticence des organismes payeurs à autoriser les paiements de ces médicaments.
- Médicaments d'exception
- Objectif de traitement souvent mal compris

# Bénéfices

- Amélioration/stabilisation de 2/3 des patients sur le plan cognitif, fonctionnel, comportemental
- Effets maintenus sur plusieurs années, les études ouvertes montrent un maintien du bénéfice ad 5 ans
- Diminution du temps consacré aux soins de 30 minutes par jour en stade léger et 50 minutes en stade modéré
- Possibilité de prévenir l'apparition de trouble de comportement (réminyl)

# Désavantages

- Exposition au patient à des effets secondaires
- Compte tenu qu'il y a éventuellement progression de la maladie, déclin fonctionnel malgré tout
- « En bout de ligne ça ne change rien »

# Données économiques

- Méta-analyse des inhibiteurs:
  - Lanctôt, CMAJ sept 2003
  - Pool de toutes les études
  - Revue des volets globaux, cognitifs
  - Calcul des NNT
    - Global 12 amélioré, 7 stabilité ou mieux
    - Cognitif 10

# Données économiques

- Comparatifs de NNT
  - Anti-psychotiques et schizo: 3
  - Antidépresseurs et dépression dans maladie physique : 4
  - Traitement HTA pour prévenir infarctus, AVC, décès (5 ans de traitement) : 29-86

# Données économiques

- Report de l'hébergement de 20 mois (aricept)
- Diminution de l'utilisation des psychotropes (benzo, neuroleptique, antidépresseurs), (exelon)
- Prévention des troubles de comportement (réminyl)

# Données économiques

- Étude AHEAD, neurology 2001, Getsios
  - Réduction de la durée de dépendance complète de 10%
  - NNT 5.6 pour éviter 1 an de soins complets
  - Coûts sauvés 788\$
  - Dans les stades modérés coûts sauvés de 3718\$

# Données économiques

- Wimo et Winblad, Dem. Ger. Cogn. Dis 2003
- Évaluation économique du donépézil
- Coûts moyen: aricept 16 438\$ vs 16 147\$
- Si on inclut les coûts des soins informels et soins de santé: aricept 24 969\$ vs 26 066\$



# Données économiques

- Étude de Feldman et Gauthier, Neurology 2004
- Aricept dans la démence modérée-sévère
- MMSE 5-17
  - Aricept 9 904\$
  - Placebo 10 236\$

# Données économiques

- Wimo, pharmacoeconomics 2003
- Mémantine
- Diminution du temps de soins de 51.5 heures par mois
- Retard pour l'hébergement

# Choix de traitement

- Le but est de prescrire ce qui sera le plus facile à intégrer dans la routine du patient et qui sera toléré
- Débuter avec la plus petite dose et augmenter après un mois
- Suivi du poids et de la fréquence cardiaque
- Si effet secondaire, arrêt de la médication et attendre la résolution des symptômes avant de faire un deuxième essai

# Traitements non-pharmacologiques

- Nutrition:
  - Éviter alcool
  - Équilibrer
  - Maintien du poids
- Activités physiques:
  - Bouger régulièrement
  - Pas de programme spécifiquement recommandé

# Traitements non-pharmacologiques

- Activités cognitives:
  - Doit être variée
  - Stimuler l'intérêt
  - Pas un mode préférable à un autre
- Socialisation:
  - Maintien des interactions avec autres important

# Prévention

- Prévention chez le patient:
  - Important de bien contrôler les autres problèmes de santé
  - Sécurité
- Prévention chez le trouble cognitif léger
  - Pas de Rx
  - Maintenir bonnes habitudes de vie
- Prévention pour les proches
  - Habitude de vie
  - Activités physiques
  - Prévention vasculaire

# Futur

- Présentement, les recherches se font surtout pour les populations à risque élevées
  - Immunothérapie
  - Traitement modificateur

# En finissant

- Imaginons chaque élément d'apprentissage comme étant les mailles d'un tricot qui débute à la naissance et s'ajoutent les unes aux autres tout au long de l'existence. Différents motifs ou dessins peuvent illustrer le grand tricot un fois terminé. Si vers 80 ans quelqu'un se met à tirer sur le fil, le tricot se défait une maille après l'autre à partir de la dernière maille tricotée jusqu'à la première. Pendant longtemps, le motif du tricot restera visible et distinguable, même si certains éléments du dessin disparaissent peu à peu. Ceci représente un peu la maladie d'Alzheimer.
- Dr Bernard Groulx