

Spécificités des patients jeunes: *atypies comportementales et réponse thérapeutique dans les principales maladies*

Florence Lebert
Centre mémoire de ressources et de recherches
CHRU Lille / Bailleul

Alzheimer: Quand la sénilité devient une maladie du sujet jeune...

- Une description historique
- par Alois Alzheimer
- chez des patients « jeunes »



1903 avec le Pr Kraepelin

- En 1990, disparition de la notion de démence sénile, mêmes anomalies cérébrales sauf quelques spécificités
 - Déficit cholinergique plus sévère
 - Charge amyloïde et nombre DNF plus élevés
 - Pas ou peu de lésions vasculaires associées
- < 1% avant 60 ans

Dépression: premier symptôme d'une maladie d'Alzheimer

- Alors que la MA est réputée pour ne pas débiter par des troubles du comportement contrairement à la DFT, Snider et al, (2005) rapportent 38% de débuts par des troubles du comportement dont plus de 50% par des tr de l'humeur
- Symptômes dépressifs réactionnels ou mode d'entrée dans la maladie ?
- Peu d'études sauf les formes génétiques, en particulier lors de mutations sur le gène de la préséniline 1 (PSEN1)

Ringman (2004): Etude de la dépression chez des descendants de malades ayant une PSEN1

- 33 femmes, sans troubles cognitifs, humeur évaluée avec l'échelle de Beck, recherche de mutation sans connaissance des conclusions
- Résultats:
 - Le score de dépression est significativement plus élevé dans le groupe des femmes porteuses de la mutation
 - 24% des femmes ayant la mutation ont demandé un soutien psychologique, vs 12% pour les non porteuses

==> Symptômes dépressifs, signes précurseurs de la MA

Dépression et MA du SJ: Aussi avec l'avance dans la maladie

- Toyota et al (2007):
 - Comparaison du profil comportemental entre malades jeunes et malades de plus de 65 ans avec l'échelle NPI (MMS moyen à 18)
 - Tous les symptômes sont moins souvent présents chez les SJ, significativement pour le délire, les hallucinations, l'agitation, la désinhibition, l'instabilité psychomotrice SAUF les symptômes dépressifs, plus souvent observés chez les SJ
- Bullock et al (2006)
 - Les patients > 75 ans reçoivent plus d'antipsychotiques et les < 75 ans plus d'antidépresseurs

Syndrome frontal: premiers symptômes d'une maladie d'Alzheimer

- Observations rapportées lors de mutation sur le gène PSEN1
- Diagnostic différentiel avec une DFT:
 - Raux et al 2000 :
 - Pat 1 : hyperoralité, apathie, perte des convenances sociales, puis indifférence affective, anosognosie,
 - Pat 2 : logorrhée, apathie, négligence physique, indifférence affective
 - Rippon et al, 2003:
 - Pat 1 : Compulsions, négligence du domicile et des factures, labilité de l'humeur, hallucinations et délire
 - Pat 2 : abus d'alcool, négligence de ses enfants, violence, agitation, hallucinations, idées paranoïaques

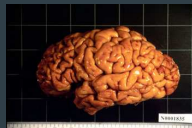
Arguments pour penser à une maladie d'Alzheimer du SJ (1)

- **Neuropsychologie:** signes précoces (Ringman 2005)
 - Fonctions exécutives, certains tests pas tous rapidement altérés (TMT-B > fluences)
 - Empan de chiffres vite réduit
 - Rappel différé diminué, surtout mémoire verbale
 - Fonctions visuo-spatiales réduites
 - Meilleur en dénomination
 - Variable suivant le type de mutation ?
 - Non lié à a sévérité de l'état dépressif

Arguments pour penser à une maladie d'Alzheimer du SJ (2)

- **Imagerie:** Varma et al (2002), comparaison MA-DFT du sujet jeune
 - **sensible et spécifique:** *SPECT*: hypodébit pariétal
 - **aspécifique:** *IRM*: atrophie TI, pariétale
- **Les biomarqueurs**
- **Les mutations dans la famille**

Dégénérescence lobaire frontotemporale

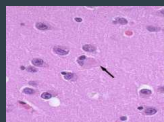


- Epidémiologie: **74%** ont leurs premiers signes avant 65 ans (Le Ber et al, 2006)
- La plupart répondent aux critères classiques des DFT (Neary et al, 1998)
- Formes cliniques des S-très-J
 - « Psychotique » (Vanderzypen 2003)
 - *Négligence de l'hygiène, baisse et focalisation des intérêts, réduction du discours, émoussement affectif, apathie, clinophilie, retrait social, agressivité, troubles des conduites sociales, rituels, délire*

Arguments pour penser à une DFT du SJ

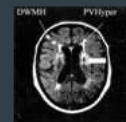
- **Cliniques**
 - Barrages et syndrome d'influence, idées suicidaires rares
 - Délire et hallucinations plus discrets et plus stéréotypés
 - Troubles du « self-control » présents
 - Signes neurologiques (FTD-17)
- **Neuropsychologiques**
 - Evolutivité du déclin cognitif
 - Avenir: cognition sociale
- **Imagerie:** Varma et al (2002), comparaison MA-DFT du SJ
 - **sensible et spécifique:**
 - *IRM*: Atrophie frontotemporale et asymétrie
 - **aspécifique:**
 - *SPECT*: hypodébit frontotemporal

Maladie à corps de Lewy



- **Epidémiologie**
 - Los Angeles, 4 ans (McMurtray, 2006): 6% après 65 ans, 4% avant 65 ans
 - Réseau Nord-Pas de Calais, 10 ans: 7% après 65 ans, 9% avant 65 ans
- **Formes cliniques**
 - Les malades <40 ans, mutation PSEN1...moins de signes habituels
 - Frontière à 75 ans: symptômes initiaux
 - < 75 ans: **Park: 67%, Hallu: 55%**
 - > 75 ans: **Park: 20%, Hallu: 30%**, confusion: 70%
- **Pronostic**
 - agressivité de la maladie chez le SJ

Syndrome démentiel vasculaire « progressif »: tableau fronto-sous cortical



- Présentation pseudo-dépressive
- Fréquence similaire qq soit la tranche d'âge
- Etiologies différentes
 - Moindre influence des facteurs de risque vasculaire
 - Moindre association à une MA
 - Antiphospholipides
 - Maladie de Buerger
 - CADASIL ++ qui comprend un syndrome démentiel dans 2/3 des cas et des signes psychiatriques dans 1/3 des cas.

Résumé caractères communs aux malades jeunes

- **Modifications comportementales initiales**, risque plus grand de confusion avec une « maladie psychiatrique »
 - Signes dépressifs
 - Signes frontaux, violence, dont conjugale
- **Risque d'hérédité plus élevé**,
 - 8% dans la maladie d'Alzheimer
 - Environ 30% dans les DFT
- **moindres facteurs de risque vasculaire,**
- **maladies plus pures**

Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique dans la MA (1)

- **Inhibiteurs de la cholinestérase:**
 - Peu de données et controversées...
 - **Tout traitement confondu**, MA modérée, Van Der Putt (2006) ont individualisé parmi les facteurs prédictifs de bonne réponse (MMS amélioré d'au moins 2 points à 4 mois), l'âge avancé....

Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique dans la MA (2)

Comparaison rivastigmine - donepezil

sur 2 ans, sur 2 groupes de patients < 75 ans (36%) vs > 75 ans (64%), MMS moyen à 15 (Bullock et al, 2006):

- Supériorité d'efficacité de la rivastigmine vs donepezil chez les SJ sur:
 - Le score global à la NPI
 - Anxiété, désinhibition, troubles du sommeil, troubles de l'appétit
 - Autonomie évaluée avec la GDS
 - Dans le groupe à BuCH+, aussi sur la cognition évaluée sur la SIB
 - Différence d'efficacité surtout dans le groupe BuCH+ alors que ce typage n'est pas sensible à l'âge et que la différence de réponse n'est pas visible chez les sujets plus âgés.

Influence de l'âge sur la tolérance dans la MA

- **Inhibiteurs de la cholinestérase: Bullock et al (2006)**
 - **Effets secondaires durant l'initiation**
 - < 75 ans:
 - 81,4% avec rivastigmine
 - 63,2% avec donepezil
 - > 75 ans
 - 79,2% avec R
 - 63,7% avec D
 - **Effets secondaires à l'origine d'un arrêt:**
 - < 75 ans
 - 19,2% R - 12,4% D
 - > 75 ans
 - 29,3% R - 18,1% D

Influence de l'âge sur la tolérance des antipsychotiques lors de MA...

2004, agence européenne du médicament, limitation des indications de l'olanzapine

- Chez les gens âgés (> 65 ans)
- Lors de démence
- Avec troubles psychotiques et du comportement

Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique dans les DFT

Trazodone dans les DFT au long cours (Lebert, 2006):

- 26 patients
- Durée moyenne de 36,7 mois
- 23% d'arrêt de traitement durant la première année
- 15% d'arrêt de traitement la seconde année
- Comparaison entre les patients ayant conservé leur traitement plus de 2 ans et ceux ayant arrêté avant: **âge, item significativement différent** (57,7 vs 65,7 ans; p=0.03)

Influence de l'âge sur la prise en charge

- Intérêts de proposer une organisation spécifique aux malades jeunes, en raison:
 - De la grande variété étiologique: bilan complet
 - Du type de symptômes
 - Syndrome frontal comportemental, lieux de gestion de crises
 - Du risque génétique
 - angoisse de la descendance, consult génétique, nécessité d'un référent éthique
 - Des conséquences sociales
 - Profession (médecine du travail)
 - Conduite automobile
 - loisirs (chasse, internet, sports violents...)
 - De l'âge de la famille
 - Enfants en bas âge
 - De l'influence de l'âge sur les modes de vie