

Maladie d'Alzheimer du sujet jeune

I F. Pasquier, A. Rollin, T. Lebouvier, F. Lebert

Dans la littérature internationale, les démences du sujet jeune (*young onset ou early onset dementia*) concernent les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer (MA) ou de maladies apparentées avant l'âge de 65 ans, âge correspondant au point d'inflexion de la courbe d'incidence et de prévalence des démences. Rarement on réserve le terme de « *young onset dementia* » aux démences survenant encore plus tôt, avant 45 ans [29.1]. La reconnaissance sociétale de la particularité des malades jeunes, de leurs besoins et de ceux de leurs proches est assez récente [29.2-29.4].

Épidémiologie

Les chiffres de prévalence et d'incidence des démences du sujet jeune sont rares et dépendent :

- des méthodes de recensement des cas (en population, dans les hôpitaux, ou dans d'autres structures) ;
- des pathologies explorées (MA et maladies apparentées ou toute cause de déclin cognitif, primaire ou secondaire) ;
- de l'aire géographique étudiée ;
- de l'âge considéré (âge de début ou âge au moment de l'étude) ;
- de l'inclusion d'un âge seuil (60 ou 65 ans). Six études ont été publiées avant 2000, basées sur l'âge au moment de l'étude, les causes de démence étant incertaines ou non détaillées [29.5-29.11]. On peut y ajouter l'étude des cas de MA ayant débuté avant l'âge de 60 ans dans la ville de Rouen, qui montre une prévalence de 41,2 cas pour 100 000 habitants [29.12]. Trois études ont été publiées depuis 2000 [29.13-29.15], de méthodologie variable pour le recueil des données (auprès d'établissements, ou « toutes sources »), pour l'étendue de la population étudiée (300 000 à 3 millions), pour l'exclusion ou non de certaines causes, et pour l'âge au moment de l'enquête ou l'âge au moment du diagnostic. Les prévalences pour 100 000 habitants sont rapportées dans le *tableau 29.1*.

TABLEAU 29.1 ▼ Prévalence des démences du sujet jeune dans la littérature depuis 2000.

Auteur, Année, Pays	Âge (ans)	Pathologies cibles	Méthode	Prévalence pour 100 000 [IC 95 %]	Proportion de MA
Ratnavalli <i>et al.</i> , 2002, Cambridge UK [29.13]	Age < 65 ans au moment de l'enquête 45-64 ans	Tout syndrome démentiel	Enquête auprès de toute source potentielle (couvre 326 000 habitants) : 59/108 cas retenus	81,0 [62,8-104,5]	25 %
Harvey <i>et al.</i> , 2003 London UK [29.14]	Age de début < 65 (moy. 58,7, IC 95 % : 57,4-60,1) H : 58 % (IC 95 % : 50,9-65,6 %) 30-64 ans 45-64 ans	Tout syndrome démentiel (exclusion des traumatismes crâniens n = 7, schizophrénie n = 2)	Enquête auprès des médecins et structures d'un quartier de Londres (couvre une zone de plus de 500 000 habitants) : 185 cas retenus	54,0 [45,1-64,1] 98,1 [81,1-118,0]	34 %
Ikejima <i>et al.</i> , 2009 Japon [29.15]	Age < 65 ans au moment de l'enquête (moy. 56,9 ± 7,3 – [22-64]) 20-64 ans	Syndrome démentiel (exclusion de schizophrénie n = 6, dépression n = 2, retard développement n = 11)	Enquête auprès de 2 475 structures (3 millions d'habitants : 86 % de réponses) : 617 cas retenus	42,3 [39,4-45,4]	25,6 %

La prévalence de la MA varie donc, selon les tranches d'âges et les causes de démence considérées, de 38 à 260 pour 100 000 habitants pour la population âgée de 30 à 64 ans et jusqu'à 420 pour 100 000 pour la tranche d'âge 55-64 ans [29.16]. Elle n'est pas sensiblement différente chez les hommes et chez les femmes.

La prévalence de la démence double tous les 5 ans à partir de 35 ans [29.14]. Les études prenant en compte une population très jeune minimisent donc la prévalence par rapport à celles s'intéressant aux personnes de plus de 50 ans (10,6 à 153 pour 100 000) [29.16]. Une étude de population dans la banlieue de Londres a permis d'extrapoler à la population de Grande-Bretagne (59 millions d'habitants à l'époque) le nombre de patients ayant commencé leur MA avant l'âge de 65 ans : 5 918 personnes (IC 95 % : 4 254-7 889) [29.14]. Une approximation à partir des patients diagnostiqués dans l'ensemble des consultations mémoire du Nord-Pas de Calais (4 millions d'habitants) estimait le nombre de patients atteints de MA ou d'une maladie apparentée (dégénérescence lobaire frontotemporale, démence à corps de Lewy, démence vasculaire), avant l'âge de 65 ans, à 81 pour 100 000 habitants, soit 17 153 (IC 95 % : 9 991-10 191) dont 4 538 (IC 95 % : 4 470-4 605), âgés de moins de 60 ans en France métropolitaine en 2010 (www.centre-alzheimer-jeunes.fr), ce qui est comparable aux données britanniques.

Les études d'incidence, également hétérogènes au plan méthodologique, trouvent en moyenne 10 à 15 nouveaux cas de MA par an pour 100 000 habitants dans la tranche d'âge 40-65 ans [29.9, 29.17-29.22], ce qui donne une estimation de 550 nouveaux cas de MA par an en Grande-Bretagne chez des personnes de moins de 65 ans, et 460 nouveaux cas de démences frontotemporales [29.21]. La proportion de maladies apparentées est beaucoup plus importante que dans la population plus âgée.

Particularités des malades jeunes

Difficultés du diagnostic

Le diagnostic de MA est plus difficile à établir chez les personnes jeunes car, si la MA reste la cause de démence la plus fréquente même avant 65 ans, les patients, leurs familles et les professionnels ont plus de mal à évoquer ce diagnostic, tellement inattendu chez une personne encore jeune. De surcroît, la présentation est plus souvent atypique que chez les personnes plus âgées, notamment parce que les troubles de mémoire ne sont pas toujours à l'avant-plan, et que les troubles du comportement peuvent suggérer des pathologies psychiatriques. Dans notre expérience, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est allongé de 2 ans par rapport aux patients plus âgés (5 *versus* 3 ans), un retard déjà constaté ailleurs [29.4, 29.23, 29.24]. Le diagnostic est encore plus difficile chez les personnes ayant une déficience intellectuelle ou une maladie psychiatrique telle qu'une schizophrénie [29.25], mais il est désormais grandement facilité par les nouveaux critères [29.26, 29.27] et les biomarqueurs qui apportent des arguments pour la présence de lésions Alzheimer.

Particularités cognitives

Forme typique

La majorité des MA qui surviennent chez les personnes jeunes présentent les caractéristiques habituelles de la maladie avec un déclin initial et prédominant de la mémoire épisodique. Seul l'âge atypique, puisque les anciens critères du NINCDS-ADRDA [29.28] précisait que l'âge de début devait être compris entre 40 et 90 ans, pourrait différer le diagnostic. Toutefois, même dans les formes typiques avec des troubles mnésiques inauguraux, les déficits cognitifs instrumentaux sont plus précoces et sévères, et l'amnésie proportionnellement moindre au stade léger, que dans les formes tardives [29.29-29.32]. De même, les fonctions frontales et exécutives peuvent être particulièrement atteintes [29.33]. De plus, il y a une corrélation inverse entre anosognosie et âge de début de la maladie, les patients jeunes ayant une meilleure conscience de leurs troubles que les patients âgés [29.34], ce qui peut contribuer à dérouter le diagnostic.

Formes atypiques

Les formes focales (ou atypiques) qui représenteraient moins d'un quart de l'ensemble des cas de MA [29.35] sont plus fréquentes chez les patients jeunes, entre 1/3 et 2/3 des cas [29.36, 29.37], que la maladie soit sporadique ou familiale [29.38]. Les atrophies corticales postérieures ou variant visuospatial sont les plus fréquentes [29.39-29.46]. Le plus souvent sporadiques, elles ont aussi été décrites en cas de mutation PSEN1 [29.47]. Les aphasies progressives primaires, qui commencent également avant l'âge de 65 ans, initialement décrites en lien avec une dégénérescence frontotemporale peuvent être également sous-tendues par une MA surtout dans la forme logopénique, plus rarement agrammatique [29.48-29.51], ou encore dans les formes ne rentrant pas dans le cadre d'un syndrome précis [29.52]. Un syndrome « logopénique » est d'ailleurs souvent associé à ces atrophies corticales postérieures [29.53]. Les apraxies progressives et syndromes pariétaux isolés sont plus rares [29.54]. Une autre forme focale est le variant frontal de MA où le syndrome dysexécutif est au premier plan, éventuellement associé à des troubles comportementaux [29.55]. Ces formes focales pourraient être associées à l'absence d'APOE4 [29.56], bien que l'atrophie corticale postérieure soit fortement associée au génotype APOE4 dans la MA à début tardif [29.57].

Particularités comportementales

Les symptômes psychologiques et comportementaux, fréquents dans la MA, orientent l'attention vers une pathologie psychiatrique lorsque les malades sont jeunes, car une démence dégénérative est moins attendue chez eux que chez des personnes âgées. Ainsi 23 % des patients reçoivent un diagnostic de maladie psychiatrique en moyenne plus de 30 mois avant que le diagnostic de MA ne soit retenu [29.58].

Pour autant, ces symptômes ne sont pas plus fréquents quand l'âge de début est précoce. Une étude comparant prospectivement les troubles comportementaux de 221 patients atteints de MA selon l'âge de début de la maladie a montré une incidence, prévalence et persistance de troubles comportementaux, analysés par le *neuropsychiatric inventory* (NPI [29.59]), moindres chez les patients jeunes (âge moyen 61 ans, n = 98) que chez les patients âgés (âge moyen 79 ans, n = 123) [29.24]. Ces résultats confirment ceux d'une étude transversale comparant les scores du NPI d'un groupe de patients Alzheimer jeunes (n = 46, âge moyen 55 ans) et âgé (n = 262, âge moyen 75 ans) [29.60] : le score total du NPI était de 10,3 (10,9) chez les jeunes et de 17,8 (17,0) chez les plus âgés (n < 0,004), alors que la durée d'évolution et la sévérité de la maladie étaient comparables (3,5 et 3,2 ans ; MMSE moyen 17,4 et 19,0). Chez les patients Alzheimer, apathie, symptômes dépressifs, comportement moteur aberrant (surtout chez les plus âgés), et irritabilité sont les symptômes les plus fréquents quel que soit l'âge [29.24, 29.60], alors que les troubles du comportement alimentaires seraient proportionnellement plus fréquents [29.24] chez les patients jeunes que chez les patients âgés. Les troubles comportementaux s'aggravaient d'avantage chez les patients jeunes que chez les patients âgés avec la progression de la maladie [29.24].

L'âge précoce de survenue d'une MA a été associé à la dépression au cours de l'évolution [29.61], mais c'est avant tout l'histoire familiale de dépression [29.62] et les antécédents personnels de dépression [29.63, 29.64] qui favorisent la survenue d'une dépression chez les patients Alzheimer. Ce syndrome est fréquent, mais exceptionnellement sévère chez les malades jeunes [29.64]. Le risque suicidaire est faible chez les patients Alzheimer (< 1 %) et associé - mais les résultats, sur base de cas cliniques, ne sont pas toujours concordants -, au début de la maladie, à un niveau d'études élevé, aux antécédents dépressifs, à une bonne conscience des troubles, et à l'accès à des moyens pour commettre leur acte [29.65]. Le jeune âge est associé à un risque plus élevé de suicide chez les patients déments, sans que l'on puisse affirmer que ce soit spécifique à la MA [29.65]. Ce risque est beaucoup plus élevé dans les démences sémantiques [29.66].

Les idées délirantes et les hallucinations sont en revanche dans l'ensemble moins fréquentes chez les patients jeunes que chez les patients âgés [29.24, 29.60].

Dans les MA génétiques, les mutations PSEN1 et PSEN2 donnent les présentations comportementales les plus sévères [29.67]. Elles sont parfois inaugurales, et peuvent être évocatrices de démence fronto-temporale [29.68-29.70], parfois avec des idées paranoïdes [29.71].

Troubles comportementaux associés aux formes focales

Dans les atrophies corticales postérieures, des hallucinations détaillées surviennent dans 25 % des cas, en moyenne 3 ans après le début de la maladie, et semblent liées à l'atteinte du cortex visuel primaire, du thalamus et des noyaux lenticulaires [29.72]. En revanche dans les aphasies primaires progressives comprenant les formes logopéniques, si, avec le temps, des troubles de l'humeur et du comportement peuvent apparaître, les hallucinations, les idées délirantes, et l'euphorie sont exceptionnelles. Le variant frontal et la localisation antérieure préférentielle des lésions favorisent la survenue précoce de signes frontaux comportementaux [29.73].

Réactions psychologiques contribuant à la survenue de troubles de l'humeur

De nombreuses particularités du vécu de la maladie survenant avant 60 ans peuvent expliquer des réactions émotionnelles importantes. Le retard à porter le diagnostic de MA et une bonne conscience des troubles pourraient contribuer à la souffrance psychologique des patients jeunes [29.64]. L'annonce diagnostique est en réalité souvent une révision du diagnostic, car après avoir été considérés comme « non malades », malgré leurs plaintes et leurs craintes, ils reçoivent ensuite un diagnostic psychiatrique dans environ un quart des cas. Lorsqu'enfin le diagnostic est annoncé, la confiance dans les professionnels est émuée en plus du regret de ne pas avoir été aidé à temps. Les doutes et les hésitations des professionnels contribuent au doute des malades et de leurs proches, ce qui peut-être à l'origine d'une remise en cause du diagnostic bien des années après le début, source perpétuelle d'angoisse.

Le diagnostic peut être posé alors que le malade est encore en activité ou tout juste en arrêt maladie, et la maladie va bouleverser le statut social puis familial de la personne, ce qui est source d'une intense dévalorisation. N'étant plus reconnu au sein de la société, il peut aussi ne plus l'être au sein même de sa propre famille dans laquelle il aura du mal à maintenir un statut parental auprès de jeunes enfants. Les particularités dans l'attribution des aides, bien différentes que celles attribuées aux personnes plus âgées, et la difficulté pour les obtenir, peuvent faire naître le sentiment d'une ségrégation injuste envers eux, malades jeunes, touchés par une maladie rare. Dans les formes familiales, les patients peuvent être sensibilisés à la pathologie et être diagnostiqués plus tôt, dès les premiers symptômes, parfois même sur des plaintes subjectives.

Avec la progression de la maladie, la réflexion sur la fin de vie devient très présente, avec à la fois, chez certains, le désir profond d'épargner ses proches du fardeau d'être « aidant » mais aussi une angoisse intense d'être abandonné de ses proches, en âge d'envisager une nouvelle vie après eux. La fin de vie peut aussi être vécue violemment, en particulier dans les formes familiales, où un désir de mort active est souvent exprimé soit à travers une demande d'euthanasie, soit par des évocations d'actes suicidaires.

Particularités cliniques

L'épilepsie est plus fréquente chez les patients Alzheimer jeunes qu'agés. Elle peut survenir à tout stade de la maladie mais d'autant plus que la démence est sévère [29.74], et qu'elle est familiale [29.75]. Elle peut même être inaugurale notamment dans les formes postérieures [29.76].

Les formes génétiques de MA peuvent se manifester par des symptômes neurologiques inhabituels [29.77] : outre l'épilepsie (dans les mutations PSEN1 et APP, et les duplications d'APP), les myoclonies et plus rarement une paraparésie spasmodique [29.78] sont parfois inaugurales, ou sont présents des symptômes extrapyramidaux, voire une ataxie cérébelleuse [29.79] (dans les mutations PSEN1), des hémorragies cérébrales associées à l'angiopathie amyloïde avec signes neurologiques focaux (dans les mutations APP) [29.68, 29.80, 29.81].

Examens complémentaires et biomarqueurs

Imagerie structurale

Le profil d'atrophie cérébrale dans la MA est un peu différent selon l'âge de début : quand la MA débute tard, l'atrophie prédomine dans l'hippocampe, alors que lorsqu'elle débute tôt l'atrophie prédomine dans les jonctions temporo-pariétales [29.82, 29.83]. Le cortex entorhinal est moins atrophié lorsque la

maladie commence tôt que lorsqu'elle commence tard [29.84]. L'absence d'atrophie temporale interne prédominante peut contribuer à retarder le diagnostic chez les patients jeunes. L'atrophie du précunéus [29.83, 29.85], du gyrus cingulaire [29.86] et du cortex cingulaire postérieur [29.83, 29.87] est plus sévère chez les patients jeunes qu'âgés, en bonne concordance avec la fréquence des symptômes visuels et visuospatiaux.

Imagerie moléculaire

L'hypofixation du traceur de perfusion est également moins sévère dans la région temporale interne mais plus sévère dans le cortex associatif postérieur dans la MA à début précoce que dans la MA à début tardif [29.88].

De même, l'hypométabolisme pariétal en TEP-FDG est plus marqué dans la MA à début précoce qu'à début tardif [29.89], comme celui du précunéus, du cortex cingulaire postérieur, temporal externe et occipital, après contrôle de l'atrophie [29.90]. L'atteinte du cortex cingulaire postérieur, signe précoce de MA [29.91], est donc observée également chez les patients jeunes.

L'hypométabolisme est plus sévère et plus étendu chez les patients jeunes à niveau de sévérité équivalent, suggérant une plus grande réserve cognitive chez les patients jeunes, qui ont un niveau de scolarité plus élevé [29.92]. Les personnes présymptomatiques porteuses d'une mutation ont un hypométabolisme concordant avec celui observé dans la MA typique, même en tenant compte de l'atrophie [29.93].

La fixation des radiotraceurs d'amyloïde est identique [29.90], ou même plus marquée dans la MA à début précoce qu'à début tardif [29.89, 29.94], que la présentation clinique soit typique ou atypique [29.95].

Biomarqueurs du liquide cébrospinal

Dans le liquide cébrospinal (LCS), la combinaison d'une diminution de la concentration d'Ab42, d'une augmentation de celle de Tau et de phospho-Tau avec un index IAT1 bas ($< 0,80$) est en faveur de lésions Alzheimer, et les taux ne sont pas différents selon l'âge des patients Alzheimer [29.96]. Comme les taux d'Ab42 diminuent et ceux de Tau et phospho-Tau augmentent avec l'âge [29.97], le profil est d'autant plus caractéristique chez les patients Alzheimer jeunes [29.98], y compris dans les formes atypiques [29.99] et génétiques [29.100]. Les biomarqueurs du LCS contribuent donc à l'orientation étiologique en faveur ou non d'une MA en présence d'un trouble cognitif et/ou comportemental progressif du sujet jeune [29.101].

Particularités physiopathologiques et génétiques

Les lésions de la MA ne diffèrent pas selon l'âge [29.27] et il n'est pas possible de distinguer une MA présénile d'une maladie sénile sur la base de l'examen neuropathologique [29.38]. L'activité choline acétyltransférase et les concentrations de sérotonine et de noradrénaline sont davantage réduites dans la MA à début précoce que tardif [29.102]. La charge lésionnelle est plus sévère chez les patients jeunes [29.103], plaçant pour une meilleure réserve cognitive chez les patients jeunes. Les facteurs de risque génétique identifiés pour la MA sporadique du sujet âgé sont retrouvés chez les patients jeunes, comme l'APOE4 [29.104], SORL1 [29.105] ou le variant TREM2 R47H [29.106]. Surtout, la part génétique, monogénique, est beaucoup plus importante chez les sujets jeunes (autour de 10 %), que chez les sujets âgés [29.107]. Avant 50 ans, la MA est rarement sporadique [29.108]. Les mutations sur les gènes PSEN1 (chromosome 14), les plus fréquentes, PSEN2 (chromosome 1) et les mutations ou duplications du gène de l'APP (chromosome 21) débutent en moyenne avant 60 ans, parfois beaucoup plus tôt, mais aussi plus tard [29.109]. Les cas les plus précoces, autour de 20 ans, sont dus à des mutations de PSEN1

[29.110], qui peuvent s'exprimer aussi beaucoup plus tardivement, avec un âge de début approchant 80 ans [29.111]. Ces formes monogéniques, autosomiques dominantes, à très forte pénétrance, sont toutes associées à une hyperproduction de peptide Ab42 [29.38]. De même, la trisomie 21 est constamment associée à un dépôt de plaques amyloïdes avant l'âge de 40 ans [29.112], même si toutes les personnes atteintes ne développent pas de démence [29.113].

Par ailleurs, l'association de pathologies est beaucoup plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [29.38], notamment la participation vasculaire [29.108, 29.114, 29.115]. Toutefois il a été décrit des associations de MA précoce, génétique et de maladie à corps de Lewy [29.116].

Évolution

La survie des malades jeunes est plus longue que celle des patients âgés [29.117, 29.118] et serait plus longue également dans les formes familiales que sporadiques [29.118]. Cependant le déclin est plus rapide [29.119], ce qui (associé au fait que l'atrophie soit plus diffuse, et que l'hypométabolisme soit plus important à sévérité équivalente), est en faveur d'une réserve cognitive plus importante [29.90]. Non seulement les tests cognitifs déclinent plus vite, mais l'atrophie du cortex associatif progresse également plus rapidement chez les patients jeunes [29.120].

La survie des patients jeunes aux stades sévères est plus longue que celle de sujets plus âgés, qui ont davantage de causes de mortalité concurrentielles [29.68].

Autres particularités des malades jeunes

Les conséquences émotionnelles, psychologiques et psychosociales (financières) du diagnostic et de la maladie sont particulières chez les patients jeunes en raison de leur situation familiale, avec la présence de jeunes enfants ou adolescents, et professionnelle, pour eux et leur conjoint [29.121]. Le « fardeau de l'aidant », qui est autant une femme qu'un homme pour les patients jeunes, est reconnu plus « lourd » que pour les malades âgés [29.122], d'autant que les patients sont moins anosognosiques [29.123]. Le poids de la génétique et de l'hérédité est également majeur, avec son corolaire de culpabilité et de questions éthiques.

Même si la majorité des souhaits et des besoins des patients et des aidants sont identifiés, quel que soit l'âge de début de la maladie (i.e. informations, formations, activités adaptées à chaque patient, allègement du stress à s'occuper en permanence des personnes malades...), certains obstacles sont plus particuliers aux patients jeunes [29.124, 29.125], notamment le retard au diagnostic avec l'angoisse, le stress, et les problèmes matériels qui en résultent... l'annonce du diagnostic apportant une forme de soulagement [29.126]. Les conjoints des patients jeunes font eux-mêmes des recherches sur internet et expriment leurs difficultés à gérer les symptômes psychologiques et comportementaux [29.122]. Ils ne parlent pas du diagnostic autour d'eux, épargnent leurs enfants, ce qui contribue à leur isolement, ils souffrent de la perte de leur conjoint en tant que tel, de la perte de leur vie de couple et de leurs projets, et endurent difficilement leur changement de statut, devenant « aidant » [29.127], sans compter les répercussions sur leurs autres rôles, de parents d'enfants encore jeunes, d'enfants de parents âgés en perte d'autonomie nécessitant aussi de l'aide, de personne active, ayant un travail et des responsabilités... [29.126]. Les patients jeunes veulent continuer à être actifs [29.128] et les aides doivent vraiment être personnalisées et adaptées au mode de vie de leur conjoint, différent de celui de patients plus âgés [29.129]. Le respect de l'autonomie et de la dignité, l'accès limité à l'offre médicosociale, en particulier aux structures d'accueil et d'hébergement réservées aux patients de plus de 60 ans, et les inégalités sur le territoire, posent des questions éthiques aux familles comme aux professionnels [29.130].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de MA lorsque le déclin cognitif est avéré, repose non seulement sur les symptômes évocateurs de cette maladie, qu'elle soit amnésique, typique, ou atypique, mais également sur l'absence de critères pour une maladie apparentée, telle qu'une dégénérescence frontotemporale, une démence à corps de Lewy, une démence vasculaire... Il existe des chevauchements dans les phénotypes des mutations de MA et de dégénérescences lobaires frontotemporales [29.131]. Le champ des diagnostics différentiel est particulièrement vaste chez les personnes jeunes, en particulier lorsque d'autres anomalies neurologiques ou systémiques sont présentes, comprenant notamment les maladies innées du métabolisme à début tardif [29.108].

La distinction est délicate dans les formes focales qui peuvent être sous-tendues par d'autres pathologies comme les dégénérescences lobaires frontotemporales, la dégénérescence corticobasale, la démence à corps de Lewy, ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui peut même s'exprimer comme une atrophie corticale postérieure [29.132], alors que la MA peut s'accompagner de myoclonies.

Prise en soins

Le 3^e plan Alzheimer français (2008-2012) a créé deux mesures concernant les malades âgés de moins de 60 ans, en raison de la barrière d'âge qui sépare en France les adultes handicapés et les personnes âgées puisque ces populations ne relèvent pas des mêmes aides médicosociales, notamment financières, ni, en théorie, des mêmes lieux d'hébergement. Un centre de référence multisite pour les malades Alzheimer jeunes a été créé en 2009 (<http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr>) qui recense et répond aux questions médicales et médicosociales. Un référent médical et médicosocial est identifié dans chaque centre mémoire de ressource et de recherche (CMRR). Ce centre oriente le conseil génétique et assure le diagnostic moléculaire des formes génétiques (<http://www.alzheimer-genetique.fr>).

Particularités des traitements et prise en soins des modifications thymiques et comportementales

Les patients jeunes témoignent de leur grand désir d'avoir des activités adaptées à leur génération, leur donnant un sentiment d'activité, de mobilité et d'utilité. Contrairement aux patients retraités, ils n'ont pas fait le deuil de leur activité, ils apprécient moins qu'eux les activités de réminiscence par exemple. Les activités de détente corporelle conviennent à leur génération, ils apprécient souvent balnéothérapie, massages avec des huiles essentielles comme la lavande qui peut apporter un effet anxiolytique. Le jeune âge n'est pas une contre-indication à l'intégration dans un groupe de personnes plus âgées atteintes de MA à condition que le malade puisse y trouver une identité, soit parce qu'il ne fait plus vraiment la différence entre les âges, soit parce qu'il prend presque une place de bénévole vis-à-vis des malades âgés, ce qui lui donne un statut un peu privilégié vis-à-vis des animateurs. Un soutien psychologique individuel peut aussi être précieux, qui peut aussi permettre d'évaluer l'opportunité de proposer au patient de participer à un groupe de paroles où il sera confronté à d'autres personnes dans la même situation que lui, mais qui pour certains seront plus avancées dans le handicap.

En ce qui concerne les psychotropes, les recommandations de bonne pratique de la HAS de mai 2009 (Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateur) restent adaptées aux malades jeunes, à l'exception de formes aux manifestations psychotiques

sévères avec agressivité et violence qui nécessitent 3 fois plus souvent des antipsychotiques que les malades de plus de 65 ans, à des posologies pouvant monter jusqu'à celles proposées en psychiatrie [29.133]. Une surveillance hospitalière est recommandée, car des cas d'hypersensibilité aux antipsychotiques ont été décrits avec syndrome extrapyramidal sévère et déclin cognitif rapide chez des patients jeunes, notamment porteurs d'une mutation PSEN1 [29.134]. Lorsque les difficultés comportementales ne peuvent être gérées au domicile, les unités cognitivocomportementales (UCC), qui n'ont pas de critère d'âge pour les admissions, sont particulièrement adaptées à l'accueil des malades jeunes. Le retour au domicile est parfois difficile en raison de la sévérité des modifications comportementales, mais beaucoup moins fréquemment en cas de maladie d'Alzheimer que dans la dégénérescence frontotemporale [29.135].

Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune

Les essais thérapeutiques excluent parfois les malades jeunes, pour maintenir une certaine homogénéité de la population de l'étude. Pourtant les malades jeunes ont en général moins de comorbidités, notamment vasculaires, que les personnes âgées et prennent donc moins de traitements chroniques. Les malades jeunes et leurs informants sont souvent très volontaires pour participer à la recherche clinique [29.136]. Le déclin étant plus rapide chez les malades jeunes, le nombre de patients à inclure dans les études sur les malades jeunes pourrait être réduit [29.137].

Dans l'optique de prévenir ou retarder la MA, des études visent les populations à risque : formes familiales comme celles coordonnées par DIAN (*dominantly inherited Alzheimer's disease network*) ou personnes atteintes de trisomie 21 [29.138].

Conclusion

Les particularités et les besoins des malades Alzheimer jeunes (MAJ) méritent une attention spécifique. L'allongement de la durée de vie et le recul du « vieillissement » font que certaines caractéristiques cliniques des « jeunes » pourront s'appliquer à des populations au-delà de l'âge seuil actuel.

■ Bibliographie

[29.1] Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia : demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 1502-8.

[29.2] Alzheimer's Association. Early Onset Dementia : a national challenge, a future crisis Available at <http://www.alz.org> ed. Washington : DC, 2006 : 68 p.

[29.3] Alzheimer's Australia. Younger onset dementia : a new horizon ? National consumer summit. National Consumer summit, 2013. Australia, 2013.

[29.4] Alzheimer's Australia. Exploring the needs of younger people with dementia in Australia. Report to Australian Government, 2007.

[29.5] Mölsa PK, Mattila RJ, Rinne IK. Epidemiology of dementia in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982 ; 65 : 542-52.

[29.6] Sulkava R, Wikström J, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V, Lahtela K *et al.* Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology* 1985 ; 35 : 1025-9.

[29.7] Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Severe dementia prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 740-3.

[29.8] Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population : Rochester, Minnesota, January 1, 1975. *Neurology* 1989 ; 39 : 773-6.

- [29.9] Newens AJ, Forster DP, Kay DW, Kirkup W, Bates D, Edwardson J. Clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type in the Northern Health Region : ascertainment, prevalence, incidence and survival. *Psychol Med* 1993 ; 23 : 631-44.
- [29.10] Ohishiro H, Kurozawa Y, Iwai N, Nose T. Estimated prevalence of presenile dementia in Tottori Prefecture [in Japanese]. *Nippon Koushuu Eisei Zasshi* 1994 ; 41 : 424-7.
- [29.11] Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJM, Grobbee DE *et al.* Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia : association with education. The Rotterdam study. *Br Med J* 1995 ; 310 : 970-3.
- [29.12] Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M *et al.* Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease : prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Gen* 1999 ; 65 : 664-70.
- [29.13] Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002 ; 58 : 1615-21.
- [29.14] Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 1206-9.
- [29.15] Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan. *Stroke* 2009 ; 40 : 2709-14.
- [29.16] Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D *et al.* Estimating the burden of early onset dementia ; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol* 2014 ; 21 : 563-9.
- [29.17] McGonigal G, Thomas B, McQualde C, Starr JM, MacLennan WJ, Whalley LJ. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-88. *Br Med J* 1993 ; 306 : 680-3.
- [29.18] Andreasen N, Blennow K, Sjodin C, Winblad B, Svardstam K. Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. The Pitea Dementia Project. *Neuroepidemiology* 1999 ; 18 : 144-55.
- [29.19] Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 2004 ; 62 : 506-8.
- [29.20] Knopman DS, Petersen RC, Cha RA, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 218.
- [29.21] Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementia in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008 ; 71 : 1496-9.
- [29.22] Garre-Olmo J, Genis Battle D, del Mar Fernandez F, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T *et al.* Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology* 2010 ; 75 : 1249-55.
- [29.23] Masellis M, Sherborn K, Neto P, Sadovnick DA, Hsiung GY, Black SE *et al.* Early-onset dementias : diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther* 2013 ; 5 (Suppl 1) : S7.
- [29.24] van Vliet D, de Vugt ME, Aalten P, Bakker C, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ *et al.* Prevalence of neuropsychiatric symptoms in young-onset compared to late-onset Alzheimer's disease - part 1 : findings of the two-year longitudinal NeedYD-study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012 ; 34 : 319-27.
- [29.25] Nicolas G, Beherec L, Hannequin D, Opolczynski G, Rotharmel M, Wallon D *et al.* Dementia in middle-aged patients with schizophrenia. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 39 : 809-22.
- [29.26] Dubois B, Feldman H, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 734-46.
- [29.27] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRJ, Kawas CH *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 263-9.
- [29.28] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-44.
- [29.29] Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, Galasko D *et al.* Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease : a CERAD analysis, part XII. *Neurology* 1996 ; 46 : 136-41.
- [29.30] Sa F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simoes M *et al.* Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurol* 2012 ; 3 : 81.
- [29.31] Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T *et al.* Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis* 2012 ; 30 : 101-8.
- [29.32] Licht EA, McMurtray AM, Saul RE, Mendez MF. Cognitive differences between early- and late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007 ; 22 : 218-22.
- [29.33] Reid W, Broe G, Creasey H, Grayson D, McCusker E, Bennett H *et al.* Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer disease. A study of a community-based population. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 1056-61.
- [29.34] Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease : association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005 ; 59 : 697-704.
- [29.35] Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L *et al.* Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex* 2007 ; 43 : 835-45.
- [29.36] Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early-versus late-onset Alzheimer's disease : more than age alone. *J Alzheimers Dis* 2010 ; 19 : 1401-8.

- [29.37] Mendez MF. Early-onset Alzheimer's Disease : Nonamnestic Subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res* 2012 ; 43 : 677-85.
- [29.38] Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. Presenile dementia syndromes : an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 691-700.
- [29.39] Tsunoda A, Iritani S, Ozaki N. Presenile dementia diagnosed as posterior cortical atrophy. *Psychogeriatrics* 2011 ; 11 : 171-6.
- [29.40] Schmidtke K, Hull M, Talazko J. Posterior cortical atrophy : variant of Alzheimer's disease ? A case series with PET findings. *J Neurol* 2005 ; 252 : 27-35.
- [29.41] Suzuki K, Otsuka Y, Endo K, Ejima A, Saito H, Fujii T *et al.* Visuospatial deficits due to impaired visual attention : investigation of two cases of slowly progressive visuospatial impairment. *Cortex* 2003 ; 39 : 327-41.
- [29.42] Mendez MF, Ghajarian M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy : clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002 ; 14 : 33-40.
- [29.43] Kaida K, Takeda K, Nagata N, Kamakura K. Alzheimer's disease with asymmetric parietal lobe atrophy : a case report. *J Neurol Sci* 1998 ; 160 : 96-9.
- [29.44] Mizuno M, Sartori G, Liccione D, Battelli L, Campo R. Progressive visual agnosia with posterior cortical atrophy. *Clin Neurol Neurosurg* 1996 ; 98 : 176-8.
- [29.45] Nagaratnam N, Nagaratnam K, Jolley D, Ting A. Dementia following posterior cortical atrophy—a descriptive clinical case report. *Arch Gerontol Geriatr* 2001 ; 33 : 179-90.
- [29.46] Goethals M, Santens P. Posterior cortical atrophy. Two case reports and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2001 ; 103 : 115-9.
- [29.47] Sitek EJ, Narozanska E, Peplonska B, Filipek S, Barczak A, Styczynska M *et al.* A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PLoS One* 2013 ; 8 : e61074.
- [29.48] Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH *et al.* Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014 ; 10 : 554-69.
- [29.49] Tree J, Kay J. Longitudinal assessment of short-term memory deterioration in a logopenic variant primary progressive aphasia with post-mortem confirmed Alzheimer's Disease pathology. *J Neuropsychol* 2014 ; 18.
- [29.50] Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain* 2014 ; 137 : 1176-92.
- [29.51] Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Noguez M, Samri D *et al.* Deciphering logopenic primary progressive aphasia : a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013 ; 136 (Pt 11) : 3474-88.
- [29.52] Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Logopenic, mixed, or Alzheimer-related aphasia ? *Neurology* 2014 ; 26.
- [29.53] Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, Dariel E, Bonnet L, Chopard G *et al.* Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol* 2013 ; 260 : 528-33.
- [29.54] Crystal HA, Horoupian DS, Katzman R, Jotkowitz S. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol* 1982 ; 12 : 186-8.
- [29.55] Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 1233-9.
- [29.56] van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease : the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 280-8.
- [29.57] Carrasquillo MM, Khan QU, Murray ME, Krishnan S, Aakre J, Pankratz VS *et al.* Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. *Neurology* 2014 ; 26.
- [29.58] Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease : rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 126-33.
- [29.59] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ; 44 : 2308-14.
- [29.60] Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K *et al.* Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 ; 22 : 896-901.
- [29.61] Panegyres PK, Chen HY. Early-onset Alzheimer's disease : a global cross-sectional analysis. *Eur J Neurol* 2014 ; 21 : 1149-54, e64-5.
- [29.62] Lyketsos CG, Tune LE, Pearlson G, Steele C. Major depression in Alzheimer's disease. An interaction between gender and family history. *Psychosomatics* 1996 ; 37 : 380-4.
- [29.63] Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Association between premorbid history of depression and current depression in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 ; 12 : 72-5.
- [29.64] Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 ; 25 : 704-11.
- [29.65] Erlangsen A, Zarit SH, Conwell Y. Hospital-diagnosed dementia and suicide : a longitudinal study using prospective, nationwide register data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 ; 16 : 220-8.
- [29.66] Sabodash V, Mendez MF, Fong S, Hsiao JJ. Suicidal behavior in dementia : a special risk in semantic dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013 ; 28 : 592-9.
- [29.67] Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Blasimme A, Crestini A *et al.* Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations : systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 ; 42 : 170-9.
- [29.68] Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010 ; 4 : 99-112.

- [29.69] Tang-Wai D, Lewis P, Boeve B, Hutton M, Golde T, Baker M *et al.* Familial frontotemporal dementia associated with a novel presenilin-1 mutation. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002 ; 14 : 13-21.
- [29.70] Borroni B, Pilotto A, Bonvicini C, Archetti S, Alberici A, Lupi A *et al.* Atypical presentation of a novel Presenilin 1 R377W mutation : sporadic, late-onset Alzheimer disease with epilepsy and frontotemporal atrophy. *Neurol Sci* 2012 ; 33 : 375-8.
- [29.71] Queralt R, Ezquerro M, Lleo A, Castellvi M, Gelpi J, Ferrer I *et al.* A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 266-9.
- [29.72] Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, Drubach DA *et al.* Visual hallucinations in posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 1427-32.
- [29.73] Nygaard HB, Lippa CF, Mehdi D, Baehring JM. A Novel Presenilin 1 Mutation in Early-Onset Alzheimer's Disease With Prominent Frontal Features. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014 ; 29 : 433-5.
- [29.74] Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K *et al.* Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 867-72.
- [29.75] Born HA. Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2014 ; 286C : 251-63.
- [29.76] Cretin B, Di Bitonto L, Blanc F, Magnin E. Left Temporal Lobe Epilepsy Revealing Left Posterior Cortical Atrophy Due to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015.
- [29.77] Pilotto A, Padovani A, Borroni B. Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2013 ; 2013 : 689591.
- [29.78] Saint-Aubert L, Payoux P, Hannequin D, Barbeau EJ, Campion D, Delisle MB *et al.* MR, (18)F-FDG, and (18)F-AV45 PET correlate with AD PSEN1 original phenotype. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013 ; 27 : 91-4.
- [29.79] Testi S, Peluso S, Fabrizi GM, Antenora A, Russo CV, Pappata S *et al.* A novel PSEN1 mutation in a patient with sporadic early-onset Alzheimer's disease and prominent cerebellar ataxia. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 41 : 709-14.
- [29.80] Anheim M, Hannequin D, Boulay C, Martin C, Campion D, Tranchant C. Ataxic variant of Alzheimer's disease caused by Pro117Ala PSEN1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 1414-5.
- [29.81] Guyant-Marechal I, Berger E, Laquerriere A, Rovelet-Lecrux A, Viennet G, Frebourg T *et al.* Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology* 2008 ; 71 : 1925-6.
- [29.82] Frisoni GB, Testa C, Sabatoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease : voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 112-4.
- [29.83] Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y *et al.* Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 333-40.
- [29.84] Shibuya Y, Kawakatsu S, Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Sato C *et al.* Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013 ; 28 : 372-6.
- [29.85] Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B *et al.* Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease : a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology* 2007 ; 49 : 967-76.
- [29.86] Moller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P *et al.* Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013 ; 34 : 2014-22.
- [29.87] Shiino A, Watanabe T, Kitagawa T, Kotani E, Takahashi J, Morikawa S *et al.* Different atrophic patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease and evaluation of clinical utility of a method of regional z-score analysis using voxel-based morphometry. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008 ; 26 : 175-86.
- [29.88] Kemp PM, Holmes C, Hoffmann SM, Bolt L, Holmes R, Rowden J *et al.* Alzheimer's disease : differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 715-9.
- [29.89] Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DM, Adriaanse SF, Kloet RW *et al.* Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease : parietal lobe involvement. *Brain* 2012 ; 135 (Pt 7) : 2115-25.
- [29.90] Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, Racine CA, O'Neil JP, Janabi M *et al.* Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 2) : 512-28.
- [29.91] Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 85-94.
- [29.92] Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E *et al.* Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease : an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005 ; 128 (Pt 8) : 1790-801.
- [29.93] Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, Li Y, Nacmias B, Myoung PS *et al.* Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 1778-86.
- [29.94] Choo IH, Lee DY, Kim JW, Seo EH, Lee D, Kim YK *et al.* Relationship of Amyloid-Beta Burden With Age-At-Onset in Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 ; 19 : 627-34.
- [29.95] de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F *et al.* Is Hippocampal Volume a Good Marker to Differentiate Alzheimer's Disease from Frontotemporal Dementia ? *J Alzheimers Dis* 2013 ; 29.
- [29.96] Bouwman FH, Schoonenboom NSM, Verwey NA, van Elk EJ, Kok A, Blankenstein MA *et al.* CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009 ; 30 : 1895-901.
- [29.97] Kester MI, Blankenstein MA, Bouwman FH, van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM. CSF biomarkers in

- Alzheimer's disease and controls : associations with APOE genotype are modified by age. *J Alzheimers Dis* 2009 ; 16 : 601-7.
- [29.98] Dumurgier J, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois S, Laplanche JL, Peoc'h K *et al.* Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2013 ; 54 : 486-91.
- [29.99] Formaglio M, Costes N, Seguin J, Tholance Y, Le Bars D, Rouillet-Solignac I *et al.* *In vivo* demonstration of amyloid burden in posterior cortical atrophy : a case series with PET and CSF findings. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1841-51.
- [29.100] Luedecke D, Becktepe JS, Lehmebeck J, Finckh U, Yamamoto R, Jahn H *et al.* A novel presenilin 1 mutation (Ala275Val) as cause of early-onset familial Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2014 ; 566 : 115-9.
- [29.101] Balasa M, Sanchez-Valle R, Antonell A, Bosch B, Olives J, Rami L *et al.* Usefulness of biomarkers in the diagnosis and prognosis of early-onset cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 40 : 919-27.
- [29.102] Arai H, Ichimiya Y, Kosaka K, Moroji T, Iizuka R. Neurotransmitter changes in early- and late-onset Alzheimer-type dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992 ; 16 : 883-90.
- [29.103] Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007 ; 20 : 29-33.
- [29.104] Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Haltunen M, Combarros O *et al.* APOE and Alzheimer disease : a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 2011 ; 16 : 903-7.
- [29.105] Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, Rousseau S *et al.* High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry* 2012 ; 17 : 875-9.
- [29.106] Pottier C, Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Richard AC, Rollin-Sillaire A *et al.* TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013 ; 35 : 45-9.
- [29.107] Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Marechal L, Martinaud O *et al.* The French Series of Autosomal Dominant Early Onset Alzheimer's Disease Cases : Mutation Spectrum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2012 ; 30 : 847-56.
- [29.108] Rossor MN, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 793-806.
- [29.109] Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC *et al.* Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease : A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014 ; 83 : 253-60.
- [29.110] Wisniewski T, Dowjat WK, Buxbaum JD, Khorkova O, Efthimiopoulos S, Kulczycki J *et al.* A novel Polish presenilin-1 mutation (P117L) is associated with familial Alzheimer's disease and leads to death as early as the age of 28 years. *Neuroreport* 1998 ; 9 : 217-21.
- [29.111] Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S *et al.* Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 43-51.
- [29.112] Ropper AH, Williams RS. Relationship between plaques, tangles, and dementia in Down syndrome. *Neurology* 1980 ; 30 : 639-44.
- [29.113] Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K *et al.* Down syndrome and Alzheimer's disease : Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement* 2014.
- [29.114] Dolan D, Troncoso J, Resnick SM, Crain BJ, Zonderman AB, O'Brien RJ. Age, Alzheimer's disease and dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 8) : 2225-31.
- [29.115] Ortner M, Kurz A, Alexopoulos P, Auer F, Diehl-Schmid J, Drzezga A *et al.* Small Vessel Disease, but Neither Amyloid Load nor Metabolic Deficit, Is Dependent on Age at Onset in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry* 2014.
- [29.116] Ishikawa A, Piao YS, Miyashita A, Kuwano R, Onodera O, Ohtake H *et al.* A mutant PSEN1 causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 429-34.
- [29.117] Holmes C. Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2002 ; 180 : 131-4.
- [29.118] Armstrong RA. Factors determining disease duration in Alzheimer's disease : a postmortem study of 103 cases using the Kaplan-Meier estimator and Cox regression. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 623487.
- [29.119] Sakai M, Hanyu H, Kume K, Sato T, Hirao K, Kanetaka H *et al.* Rate of progression of Alzheimer's disease in younger versus older patients : a longitudinal single photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int* 2013 ; 13 : 555-62.
- [29.120] Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee JM, Lee JH, Kim GH *et al.* Longitudinal changes of cortical thickness in early-versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013 ; 34 : 1921.
- [29.121] Antoine P, Pasquier F. Emotional and Psychological Implications of Early AD Diagnosis. *Med Clin North Am* 2013 ; 97 : 459-75.
- [29.122] Arai A, Matsumoto T, Ikeda M, Arai Y. Do family caregivers perceive more difficulty when they look after patients with early onset dementia compared to those with late onset dementia ? *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 ; 22 : 1255-61.
- [29.123] van Vliet D, de Vugt ME, Kohler S, Aalten P, Bakker C, Pijnenburg YA *et al.* Awareness and its association with affective symptoms in young-onset and late-onset Alzheimer disease : a prospective study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013 ; 27 : 265-71.
- [29.124] Ducharme F, Kergoat MJ, Coulombe R, Levesque L, Antoine P, Pasquier F. Unmet support needs of early-onset dementia family caregivers : a mixed-design study. *BMC nursing* 2014 ; 13 : 49.
- [29.125] van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Koopmans RT, Verhey FR. Impact of early onset dementia on caregivers : a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 ; 25 : 1091-100.

- [29.126] Ducharme F, Kergoat MJ, Antoine P, Pasquier F, Coulombe R. The unique experience of spouses in early-onset dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013 ; 28 : 634-41.
- [29.127] Wawrziczny E, Antoine P, Ducharme F, Kergoat MJ, Pasquier F. Couples' experiences with early-onset dementia : An interpretative phenomenological analysis of dyadic dynamics. *Dementia* (London, England) 2014.
- [29.128] Harris PB, Keady J. Selfhood in younger onset dementia : transitions and testimonies. *Aging Ment Health* 2009 ; 13 : 437-44.
- [29.129] Ducharme F, Kergoat MJ, Antoine P, Pasquier F, Coulombe R. Caring for individuals with early-onset dementia and their family caregivers : the perspective of health care professionals. *Advances in Alzheimer's Disease* 2014 ; 3 : 33-43.
- [29.130] Lebert F, Boitte P, de Bouvet A, Pasquier F. Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés : spécificités des « malades jeunes », réflexions cliniques et éthiques. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012 ; 10 : 65-72.
- [29.131] Wojtas A, Heggeli KA, Finch N, Baker M, DeJesus-Hernandez M, Younkin SG *et al.* C9ORF72 repeat expansions and other FTD gene mutations in a clinical AD patient series from Mayo Clinic. *American journal of neurodegenerative disease* 2012 ; 1 : 107-18.
- [29.132] Depaz R, Haik S, Peoc'h K, Seilhean D, Grabli D, Vicart S *et al.* Long-standing prion dementia manifesting as posterior cortical atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012 ; 26 : 289-92.
- [29.133] Lebert F, Pasquier F. Utilisation des antipsychotiques chez les « malades jeunes ». *Rev Neurol (Paris)*. 2009 ; 165 : 44.
- [29.134] Ceryc SP, Sadowski MJ, Wisniewski T. Prominent neuroleptic sensitivity in a case of early-onset Alzheimer disease due to presenilin-1 G206A mutation. *Cogn Behav Neurol* 2008 ; 21 : 190-5.
- [29.135] Lebert F, Bieder F, Turc S. Caring for « young » Alzheimer's patients in a home for dependent elderly people. *Soins Gerontol* 2010 ; 85 : 28-30.
- [29.136] Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997 ; 45 : 923-8.
- [29.137] Bernick C, Cummings J, Raman R, Sun X, Aisen P. Age and Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease : Implications for Clinical Trials. *Arch Neurol* 2012 ; 69 : 901-5.
- [29.138] Cooper SA, Caslake M, Evans J, Hassiotis A, Jahoda A, McConnachie A *et al.* Toward onset prevention of cognitive decline in adults with Down syndrome (the TOP-COG study) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 ; 15 : 202.