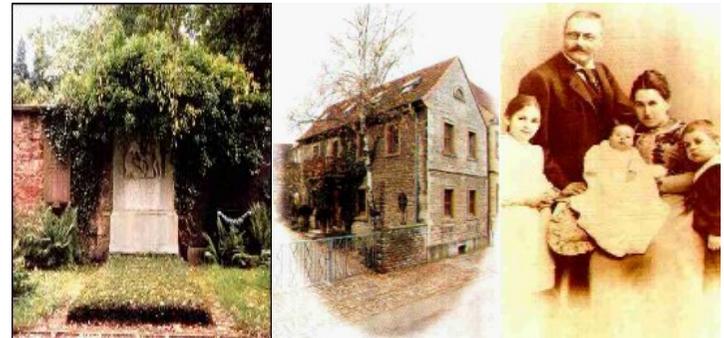


Les démences non Alzheimer

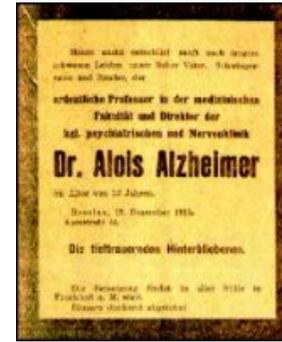
FMC
27 mai 2010
C.HEIN

Un peu d'histoire

- Alois Alzheimer (1864 – 1915)
 - Né a Marktbreit (Bavière)
 - Diplômé en 1887
 - Sujet de sa thèse : les glandes productrices de cérumen!
 - Neuropathologiste et psychiatre
 - Décède à Breslau des suites d'une endocardite

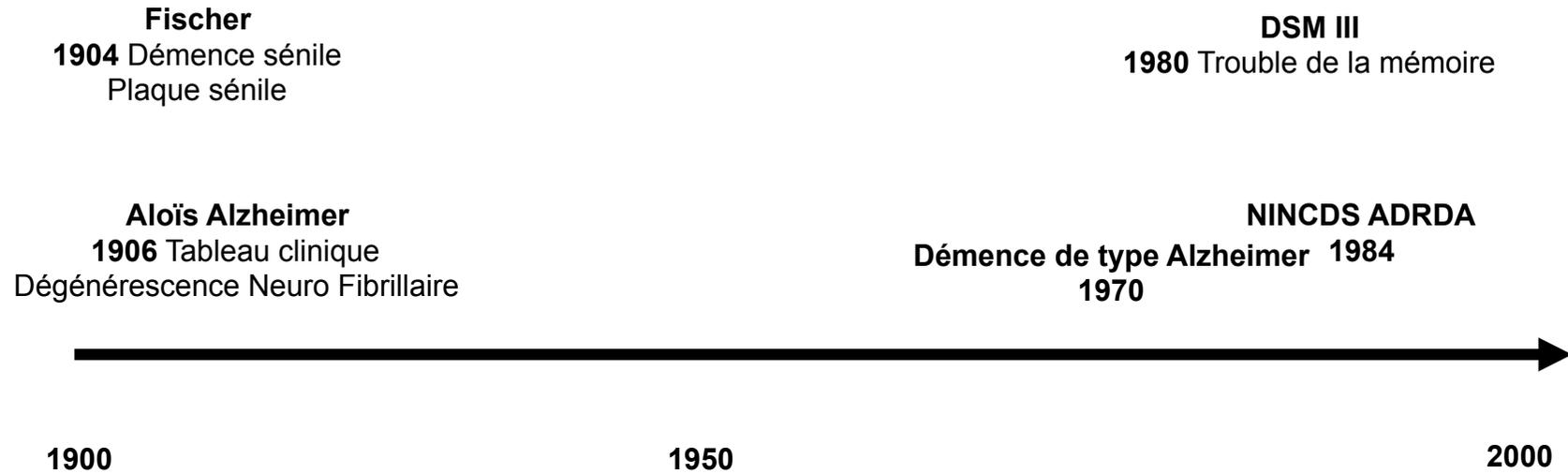


Un peu d'histoire

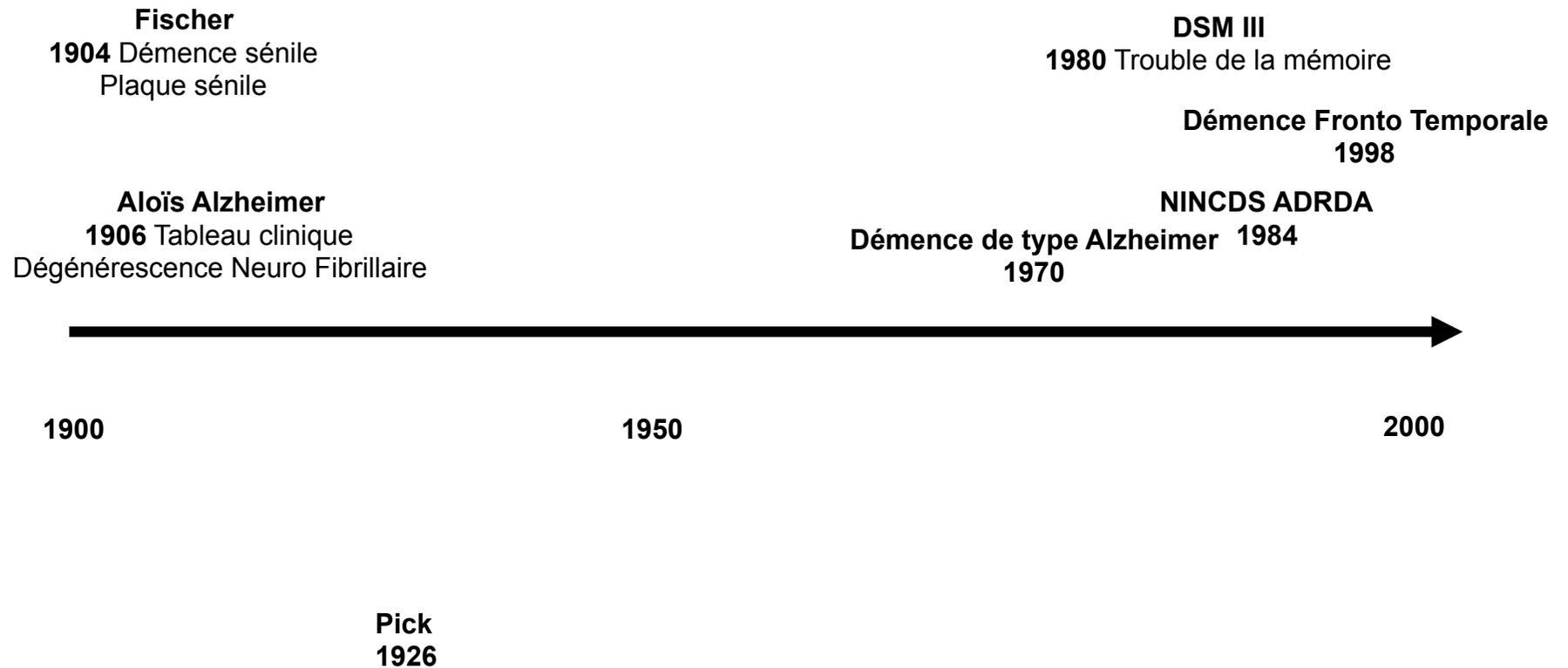


- Le premier cas
 - Frau Augusta D, 51 ans
 - Examen microscopique du cerveau
 - Découverte des plaques séniles
 - Publication du cas en 1906
 - Kraepelin propose que le nom d' Alzheimer soit associé à la maladie en 1912

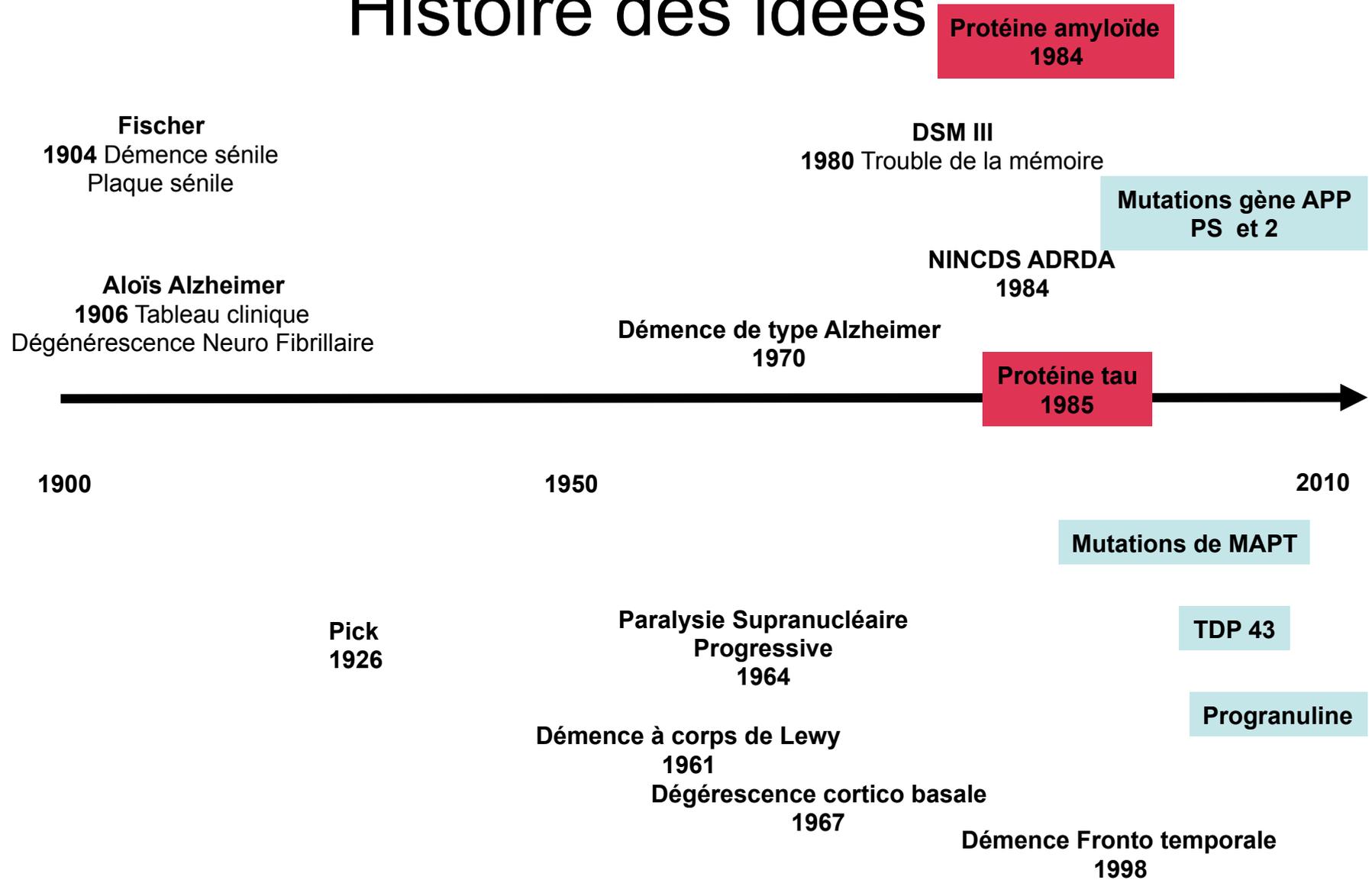
Histoire des idées



Histoire des idées



Histoire des idées



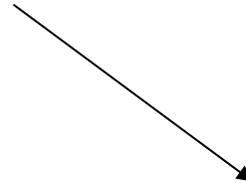
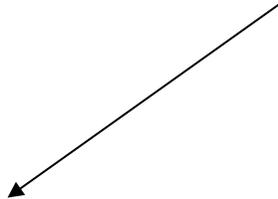
Qui classe les malades souffrant de troubles cognitifs ?

- Le neuropsychologue ?
- Le neuro pathologiste ?
- Le généticien ?

Malade avec une plainte ou un symptôme



Evaluation clinique



Neuropsychologique

Neurosomatique



Imagerie
fonctionnelle

Ponction
lombaire

IRM cérébrale

Biologie

EEG



Génétique

Nécropsie

En pratique

- Un âge jeune
- Une évolution rapide
- Une présentation comportementale ou un trouble psychiatrique (délire,dépression)
- Un début non mnésique:
 - Langage
 - Praxie/gnosie
- L'association à un autre signe:
 - Mouvements anormaux
 - Atteinte du moto neurone

**Maladies
métaboliques**

Encéphalopathies
hépatique, urémiques,
hypercapniques

Wilson

Homocystéinurie

Xanthomatose
cérébrotendineuse

**Maladies
inféctieuses**

VIH

Syphilis

Whipple (myoclonies
oculomasticatoires
/troubles digestifs et
articulaires)

Lyme

Prions

Panencéphalite

Subaiguë

Sclérosante (PESS)

Neuropaludisme,

Trypanosomiase

Causes néoplasiques

Encéphalites limbiques

Causes vasculaires

Lacunes, angiopathie amyloïde,
AIC

AVC stratégique

Penser CADASIL si antécédents
démence, migraine avec aura

Vascularite

Maladies dysimmunitaires

Sclérose en Plaques

Gougerot Sjögren

Sarcoïdose

IRM cérébrale

AVC stratégique
Tumeur
Leucoencéphalopathie
(vasculaire, surcharge,
lymphome)

Ponction lombaire

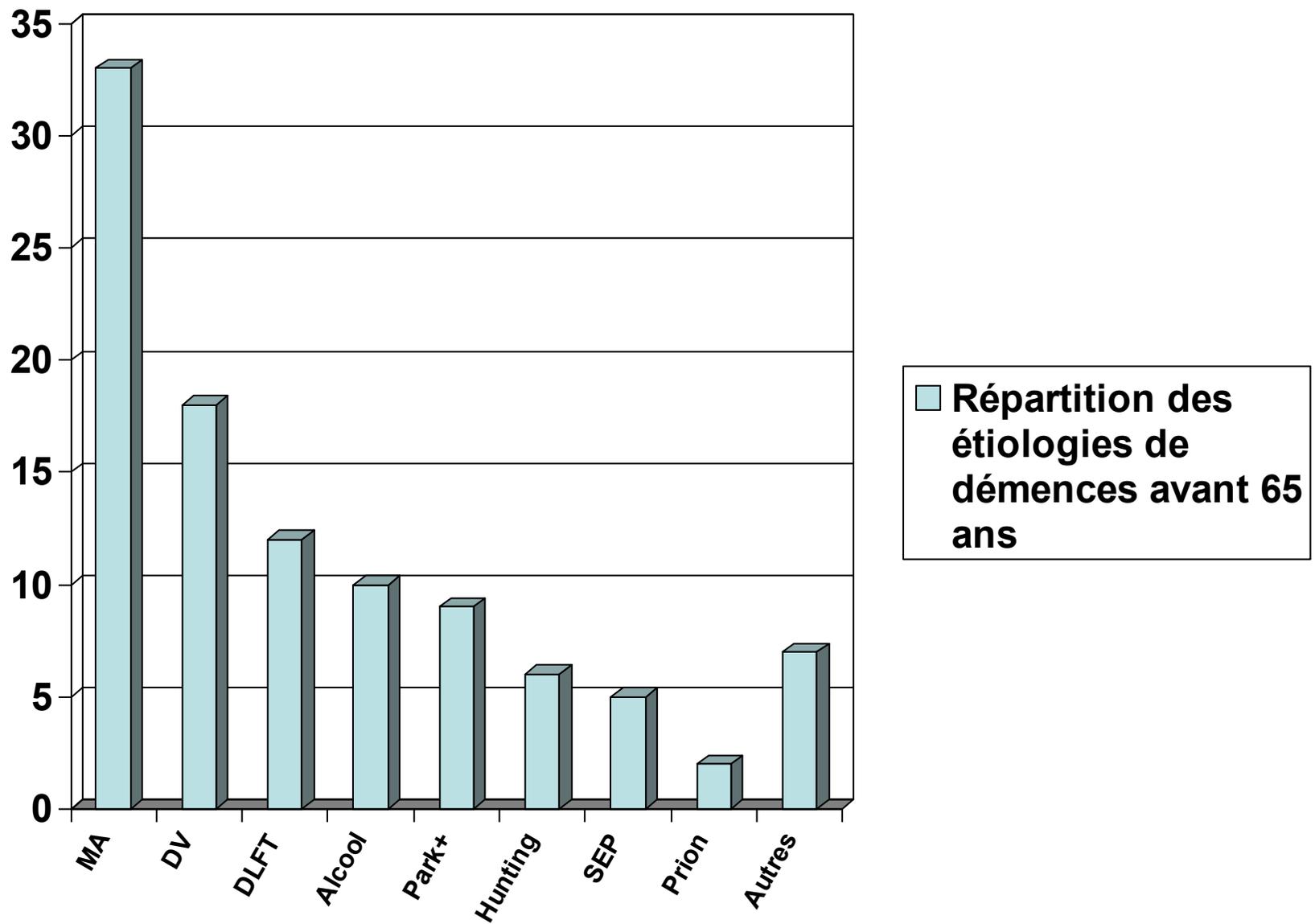
Méningite chronique
VDRL
Virus JC
Prot 14 3 3 / Tau

Biologie

Sérologie VIH/Syphilis
Vitamine B12
TSH
ACAN ANCA
Anticorps antineuronaux

EEG

Foyer épileptique
Activités périodiques Creutzfeld
PESS ou Herpes

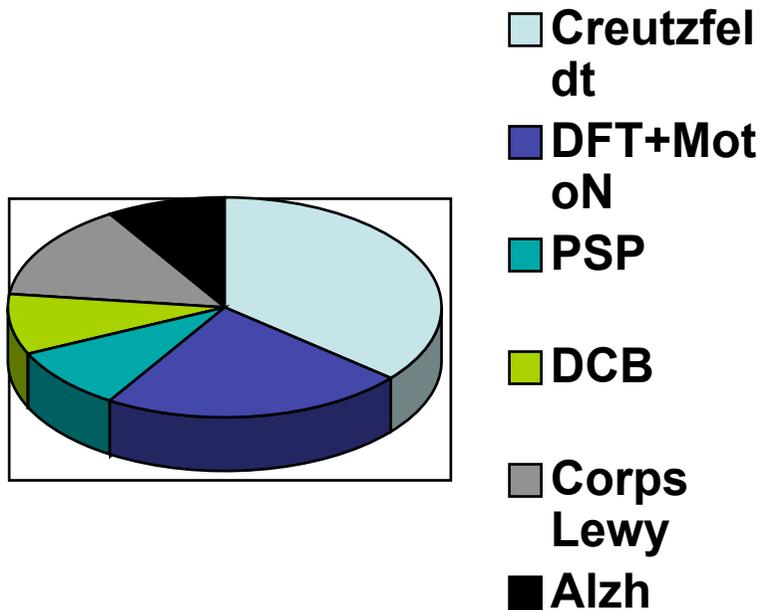


PENSER Syndrome d'Apnée du Sommeil

Démences neurodégénératives rapidement progressives

- 2000 à 2007 à la Mayo Clinic
- 96 cas de démences rapides:
 - 22 ont eu un évolution fatale en moins de 4 ans et ont été autopsiés
 - Données démographiques, premiers signes, premier diagnostic et diagnostic final
 - Examens paracliniques: LCR, Ac antineuronaux, antiTPO, EEG
 - 2 neuropathologistes concordant: Tau, α Synucléine, TDP 43, Prot prion

Démences neurodégénératives rapidement progressives



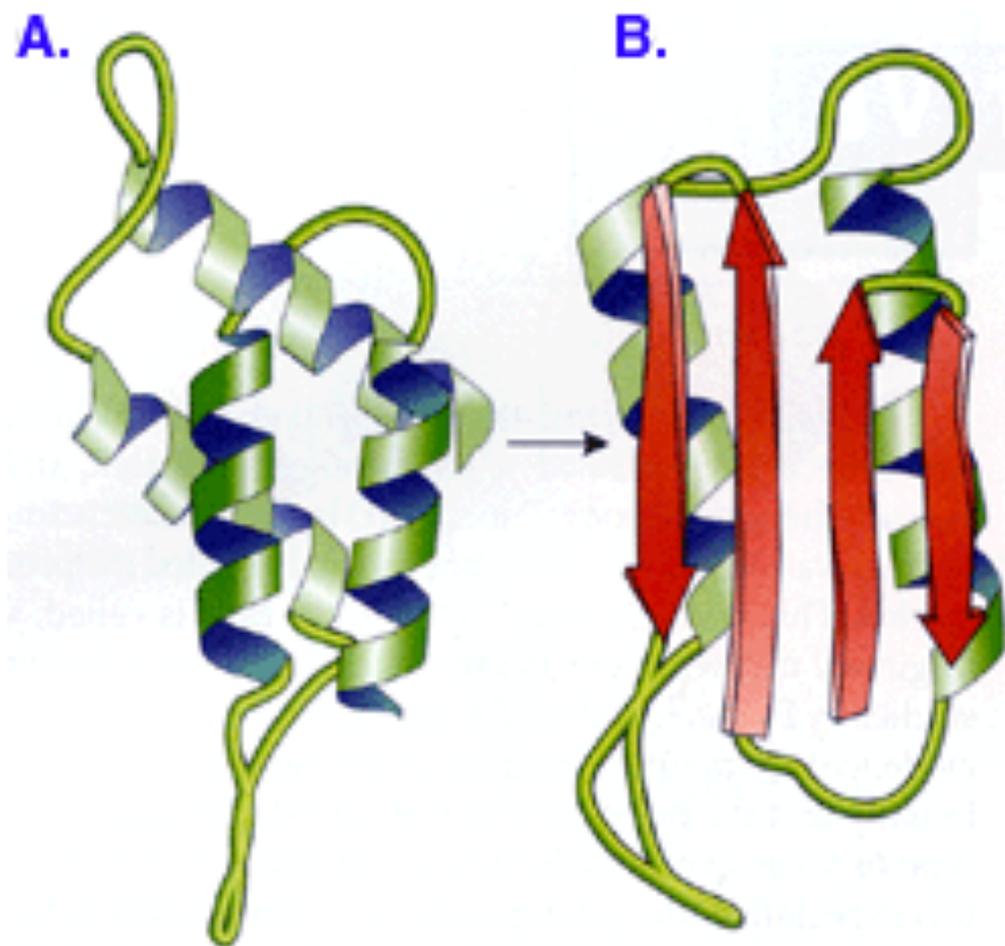
- âges entre 33 et 85 ans
- Délai entre premiers signes et 1ère évaluation: 7,5 mois
- Corps de Lewy plus âgés
- DFT+motoN plus jeunes

Maladies à Prion

- Maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique
- Génétique:
 - Maladie de Creutzfeldt Jakob génétique
 - Syndrome de Gerstmann Sträussler Scheinker
 - Insomnie fatale familiale
- Infectieuses:
 - Kuru, hormone de croissance, nouvelle variante

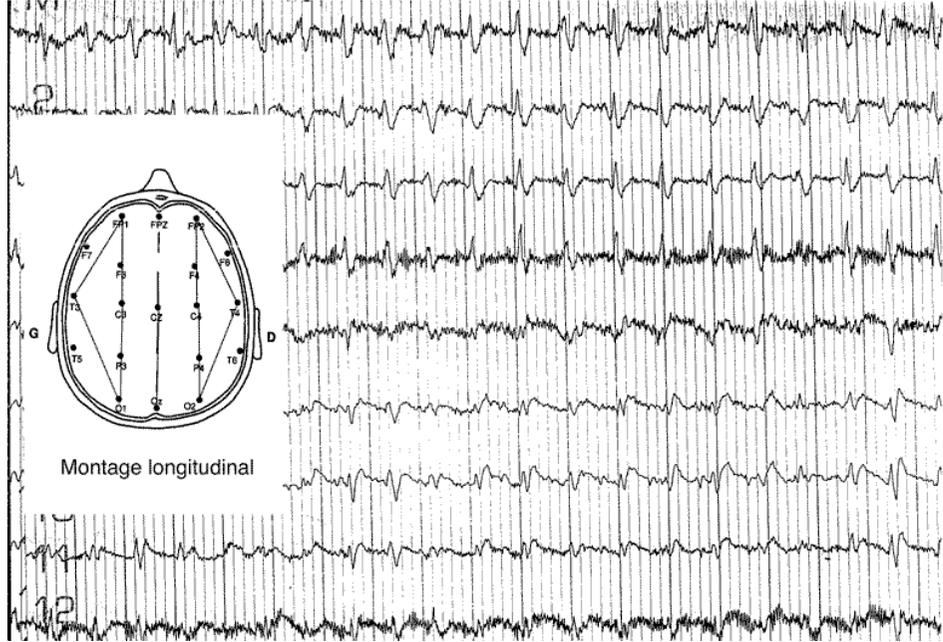
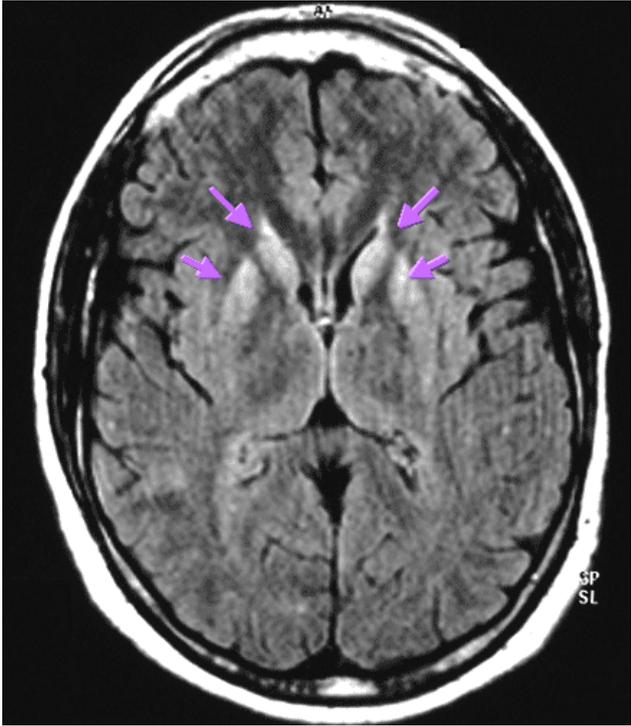
Maladies à Prion

- Physiopathologie:
 - Accumulation sous une forme anormale de la Proteine Prion cellulaire PrPc codée par le gène PRPNP (chromosome 20)
 - Cette forme anormale dite scrapie (PrPsc) ou ou résistante (PrP res) servirait de modèle au modification conformationnelle.



Maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique

- 1,5/ 1million
- Âge 60 ans
- Signe cardinal la démence plus
- Myoclonies (61 à 91 %)
- Troubles visuels (25 à 60 %)
- Signes cérébelleux (53 à 72 %)
- Signes extra pyramidaux (52 à 87 %)
- Signes pyramidaux (48 à 77%)
- Epilepsie (9 à 23 %)



Maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique

- Cas possibles:
 - Démence+ 3 signes cliniques
- Cas probables:
 - Démence+ 2 signes cliniques+EEG caractéristique ou 14-3-3 dans le LCR
- Cas certains:
 - Démence+ 2 signes cliniques+ neuropathologie ou PrP sc (Western blot)

Démences neurodégénératives rapidement progressives

- Creutzfeldt
 - Décès dans les 12 mois
 - Anomalie EEG: 4/8
 - LCR prot14 3 3: positive chez 3/6
 - IRM de diffusion et inversion récupération toutes pathologiques
- Non Creutzfeldt
 - Décès après 12 mois
 - Anomalies EEG: les 3 corps de Lewy avaient des anomalies
 - Les corps de Lewy avaient eu une confusion préalable
 - Pathologie mixte à l'autopsie chez tous

Evolution rapide

Ataxie Myoclonie

AEG/épilepsie

Atteinte SNC multiple

Lésions IRM
Palliers

Creuzfeldt Jacob

Hashimoto

Whipple

Epilepsies Myocloniques

Progressives

PESS

Tumeur cérébrale

Encéphalite limbique

Gougerot
Sarcoïdose

SEP

LEMP

AIC stratégiques

Vascularite

Sd Anti Phospholipides

En pratique

- ~~Un âge jeune~~
- ~~Une évolution rapide~~
- Une présentation comportementale ou un trouble psychiatrique (délire, dépression)
- Un début non mnésique:
 - Langage
 - Praxie/gnosie
- L'association à un autre syndrome:
 - Chorée
 - Syndrome extra-pyramidal
 - Comitialité
 - Atteinte du moto neurone

Présentation comportementale

- La maladie d' Alzheimer peut être révéler par des troubles psycho comportementaux
- Typer les troubles:
 - Série psychotique:
 - Hallucinations
 - Délire interprétatif
 - Modifications comportementales isolées

Troubles du comportement

Trouble cognitif non alzheimer

+

Troubles du comportement

oui

non

Maladie à Corps de Lewy

Aphasie Progressive

Démence Fronto Temporale

Démence Fronto Temporale



Fig 1. MRI scan (axial plane) demonstrating frontal atrophy with ventricular enlargement.

- « Ancienne maladie de Pick »
- Sexe ratio: 1/1
- Age de début: 45-65 (de 21 à 85 ans)
- Histoire familiale: 40-50%

Changement comportemental

- **Changement du caractère et des conduites sociales**
- **Signes principaux:**
 - Début insidieux et progression lente
 - Déclin précoce des conduites sociales interpersonnelles
 - Atteinte précoce de la régulation des conduites personnelles
 - Eoussement émotionnel précoce
 - Perte précoce de l'insight
- **Signes complémentaires:**
 - trouble du comportement: déclin de l'hygiène, rigidité mentale, distracibilité, hyperoralité et changements diététiques, comportements perseveratifs et stéréotypés, comportement d'utilisation
 - Trouble du langage: aspontanéité, stéréotypies, écholalie, persévérations, mutisme
 - Signes physiques: reflexes archaïques, incontinence, akinésie, TA basse et labile
 - Paraclinique: EEG normal, Imagerie atteinte fronto temporale

Echelle de Dyscomportement Frontal

- **Trouble du contrôle de soi 100%**
 - Hyperoralité/Changement de goût alimentaire 86%
 - Instabilité motrice 81%
 - Irritabilité 76%
 - Désinhibition comportementale 70%
 - Trouble du contrôle émotionnel 49%
 - Désinhibition verbale 48%
 - Appétence pour l'alcool 41%
- **Négligence personnelle 95%**
- **Désintérêt 100%**
 - Désintérêt social 100%
 - Apathie 94%
 - Conduites stéréotypées 66%
- **Troubles affectifs 100%**
 - Eoussement affectif 78%
 - Tristesse apparente 34%
 - Labilité émotionnelle 48%
 - Exaltation 34%

Maladie du Motoneurone

- SLA: atteinte du premier et deuxième motoneurone
- SLA+démence,
SLA+parkinson,SLA+dysautonomie
- 5% des SLA, 15% des SLA familiales
- Parkinson-SLA-Démence de l' Ile de GUAM

En pratique

- ~~Un âge jeune~~
- ~~Une évolution rapide~~
- ~~Une présentation comportementale ou un trouble psychiatrique (délire, dépression)~~
- Un début non mnésique:
 - Langage
 - Praxie/gnosie
- L'association à un autre syndrome:
 - Chorée
 - Syndrome extra-pyramidal
 - Comitialité
 - ~~Atteinte du moto neurone~~

Syndrome extrapyramidal

Atteinte cognitive non Alzheimer



oui

non

Maladie à Corps de Lewy

Paralysie Supra nucléaire
Progressive

Dégénérescence Cortico Basale

Dégénérescences
Lobaires Fronto-
Temporales

Maladie à Corps de Lewy

1- Élément central:Syndrome démentiel

2- Symptômes clés:

Fonctionnement cognitif fluctuant: vigilance et attention

Hallucinations visuelles

Signes parkinsoniens spontanés

3-Symptômes suggestifs:

trouble du comportement pendant le sommeil paradoxal

sévère sensibilité aux neuroleptiques

faible fixation des marqueurs dopaminergiques TEP

4- Symptôme d'appoint:

chutes, syncopes répétées,perte de connaissance

inexpliquée

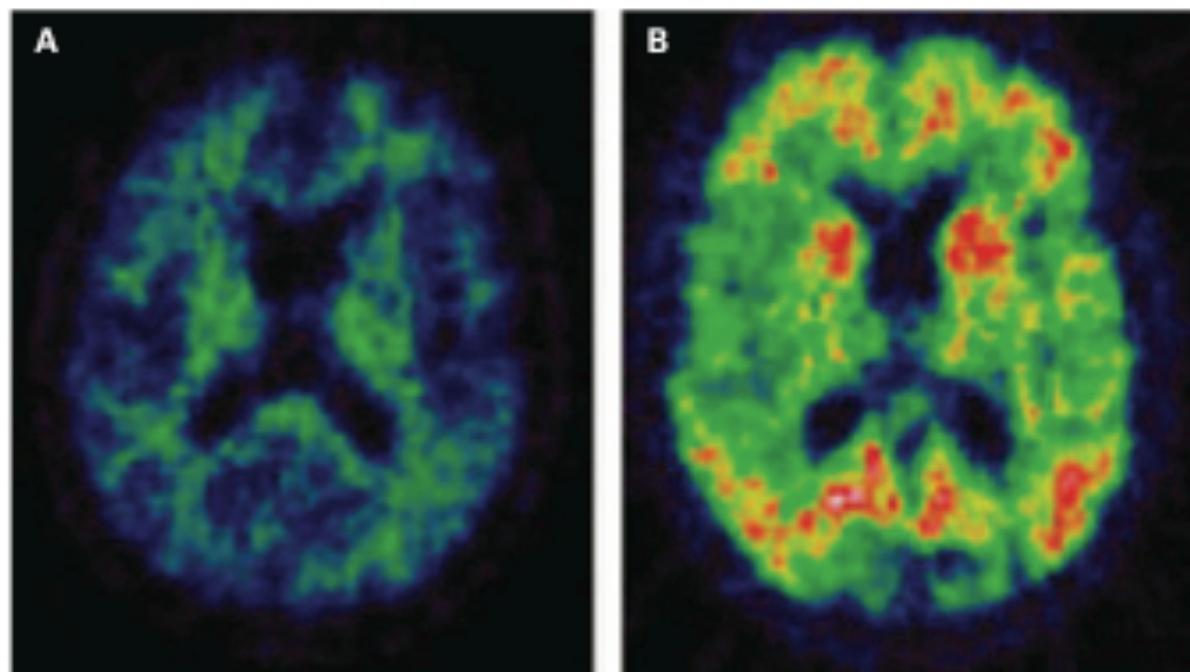
dysautonomie sévère, hallucinations autres que visuelles

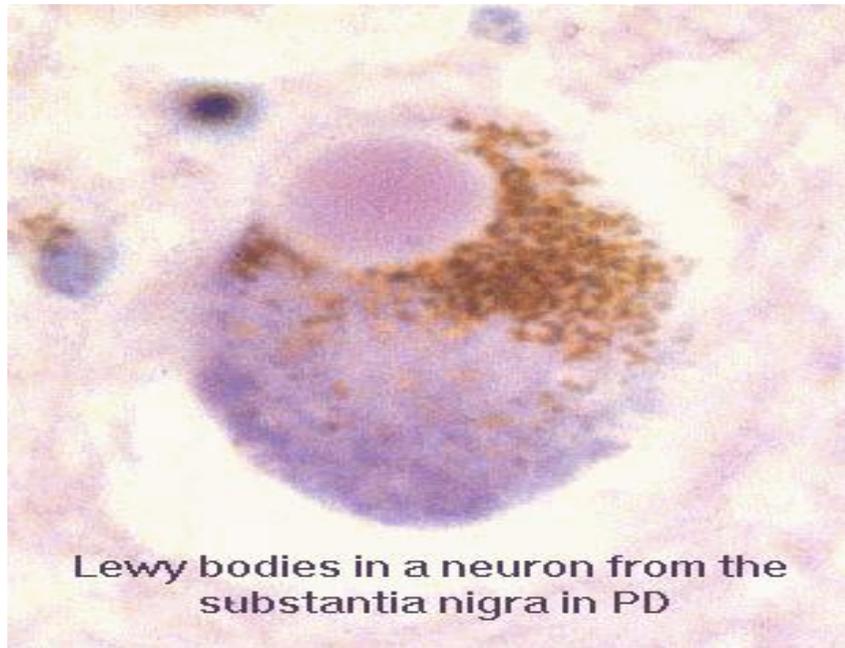
Délire, dépression, préservation des structures temporales

internes en IRM, faible fixation scinti cardiaque au MIBG

EEG:ondes lentes , avec pointes temporales transitoires

Figure 3 (A) Typical subject with Parkinson's disease dementia without significant amyloid. (B) Subject with dementia with Lewy bodies with a significant amount of amyloid.





- Sensibilité aux neuroleptiques

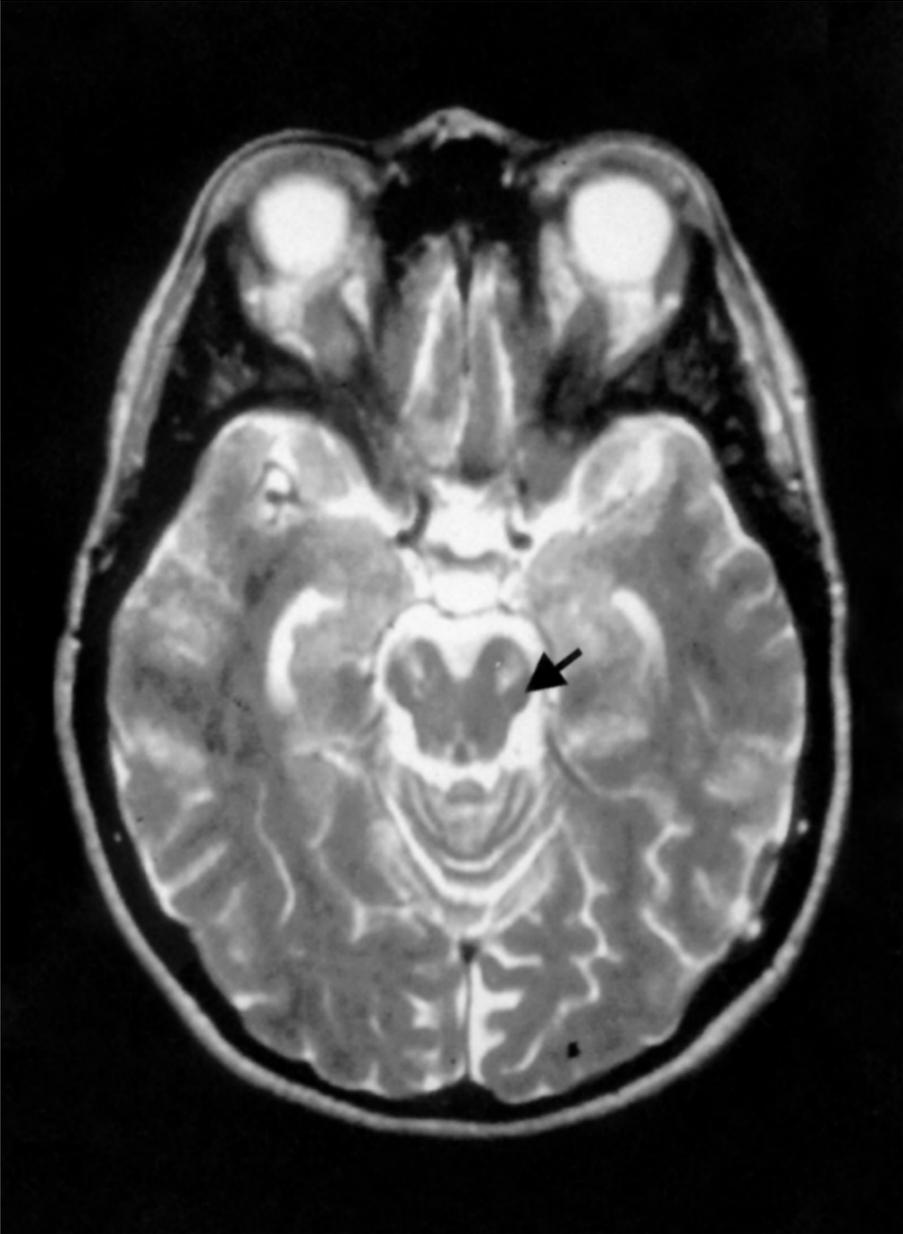
Paralysie Supra nucléaire Progressive

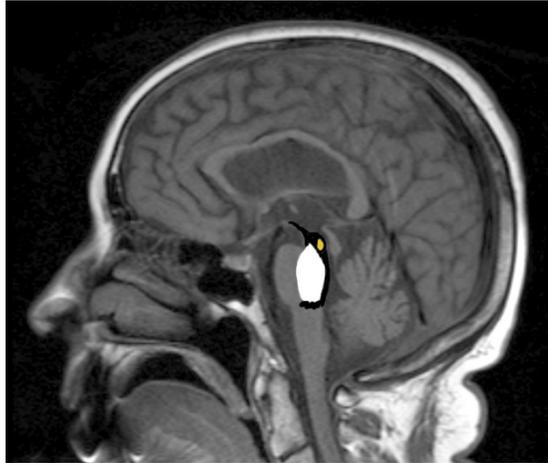
- Décrit en 1964 par Steele Richardson Olsewski
- 6,4/100000
- 44 à 75 ans
- Difficulté du diagnostic initial:
 - Consultations ophtalmologiques multiples
- Yeux rouges et secs, vision brouillée voire photophobie
- Critères cliniques
 - Akinésie et rigidité axiale
 - Paralysie oculomotrice
 - Chutes précoces
 - Syndrome frontal
 - Dysarthrie
 - Faciès caractéristique

Paralysie Supra nucléaire Progressive

- **Première consultation 3 ans après le début des signes:**
 - **88 % Sd Parkinsonien**
 - **83 % Instabilité posturale et chutes**
 - **79 % atteinte supra nucléaire de la verticalité**
 - **46 % Sd sous cortico frontal**
 - **21 % dystonie du cou**
 - **16 % des troubles de la déglutition et fausses routes**

« Signe de l'applaudissement »





PSP et toutes variantes

Dégénérescence Cortico Basale

- **Décrit en 1967**
- **Critères cliniques**
 - **Syndrome extrapyramidal asymétrique**
 - **Dyspraxie dysphasie**
 - **Apraxie idéo motrice**
 - **Syndrome de la main étrangère**
 - **Dystonie ou myoclonie**
- **Rare**
- **Evolue en 6 à 8 ans**
- **Performance cognitive globale longtemps conservée**
- **Syndrome dysexécutif +trouble de la gestualité**
- **Trouble du langage possible**
- **Troubles comportementaux**

Litvan 1997

Dégénérescence Cortico Basale

**Syndrome extra pyramidal asymétrique, segmentaire
(100%)**

+

**Myoclonies spontanées ou provoquées ou
tremblement mixte**

+

Troubles sensitifs (44%)

+

Signe de la main étrangère(50%)

+

**Autres: Babinski 50%, Sd pseudo bulbaire, trouble
oculo moteur et apraxie des paupières 90% tardif**

Chorée de Huntington

- Maladie autosomique/ Chromosome 4/Triplets CAG
- Prévalence 10/100000
- Atteinte du striatum (caudé et putamen)
- Troubles cognitif: Sd dysexecutif, flexibilité atteinte
- Troubles psychiatriques: dépression, manie, psychose
- Mouvements anormaux

10%

75%

15%

4 ans à 20 ans	Début entre 35 et 45 ans	60 ans à 70 ans
----------------	--------------------------	-----------------

En pratique

- ~~Un âge jeune~~
- ~~Une évolution rapide~~
- ~~Une présentation comportementale ou un trouble psychiatrique~~
- Un début non mnésique:
 - Langage
 - Praxie/gnosie
- L'association à un autre syndrome:
 - ~~– Chorée~~
 - ~~– Syndrome extra-pyramidal~~
 - ~~– Atteinte du moto neurone~~

Atteinte cognitive non Alzheimer

Trouble phasique, praxique, gnosique

oui

Aphasie Non Fluente Progressive

Démence sémantique

Syndrome de Benson

Apraxie Progressive

Dégénérescence Cortico Basale

non

DFT comportementale

Démence à corps de

Lewy

Paralyse

Supranucléaire

Progressive

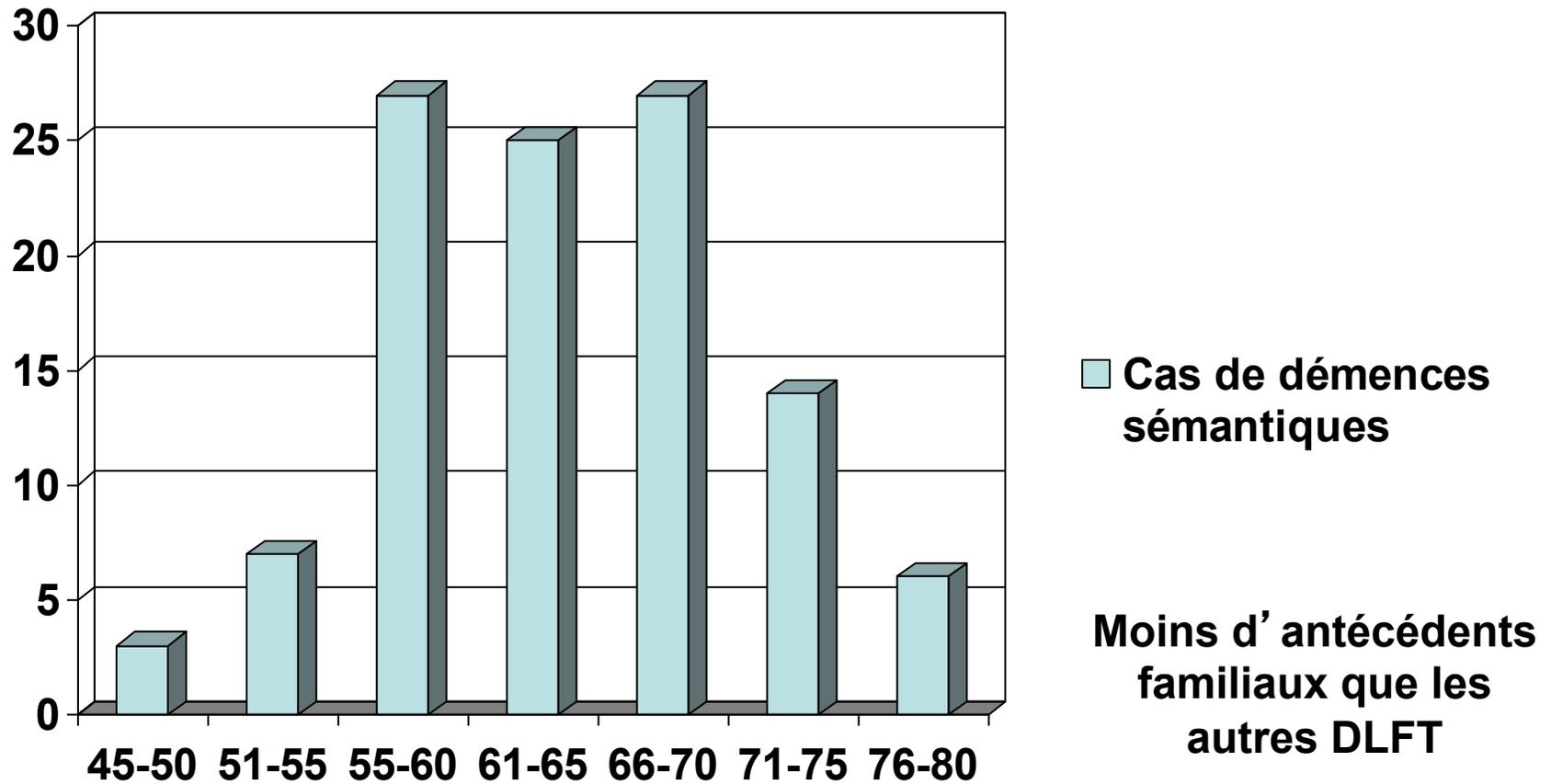
Aphasie Non Fluente Progressive

- Prédominance masculine:
87%, âge moyen 62,5 ans.
- Antécédent de dyslexie
 - Langage laborieux
télégraphique
 - Lecture et écriture difficiles
 - Pas de perte du sens des
mots
- Troubles comportementaux
après 2 ans
- IRM: atrophie
temporal gauche
- Suivi
neuropsychologique

Démence sémantique

- Plainte: « perte de la mémoire des mots »
- Perte du sens du lien mots/objet
- Préservation de la syntaxe
- Résolution de problème non verbaux correcte

- Mémoire autobiographique conservée mais auto centrée
- Inversion de la loi de Ribot



GB, Cambridge 1990-2007 Hodge JR Lancet 2007

	1 consult	2 consult	3 consult	4 consult
Porc	+	À la ferme	chien	chien
Main	+	+	+	+
Lèvre	+	+	Pour manger	Un trou
Trompette	musique	Pour souffler	Musique	NSP
Enveloppe	+	Lettre	Livre	NSP
Abeille	oiseau	oiseau	chat	animal
Eléphant	+	cheval	cheval	animal
Chaise	+	+	Table pour s'asseoir	Pour s'asseoir

Démence sémantique

	Atteinte prévalente gauche	Atteinte prévalente droite
Difficultés à trouver les mots	94%	36%
Troubles de la compréhension	67%	18%
Difficultés à reconnaître les gens	17%	91%
Gêne sociale	11%	64%
Perte de l' introspection	14%	55%
Perte du travail	0%	27%

Préférence pour la routine

Répertoire comportemental restreint

Trait compulsifs et stéréotypés

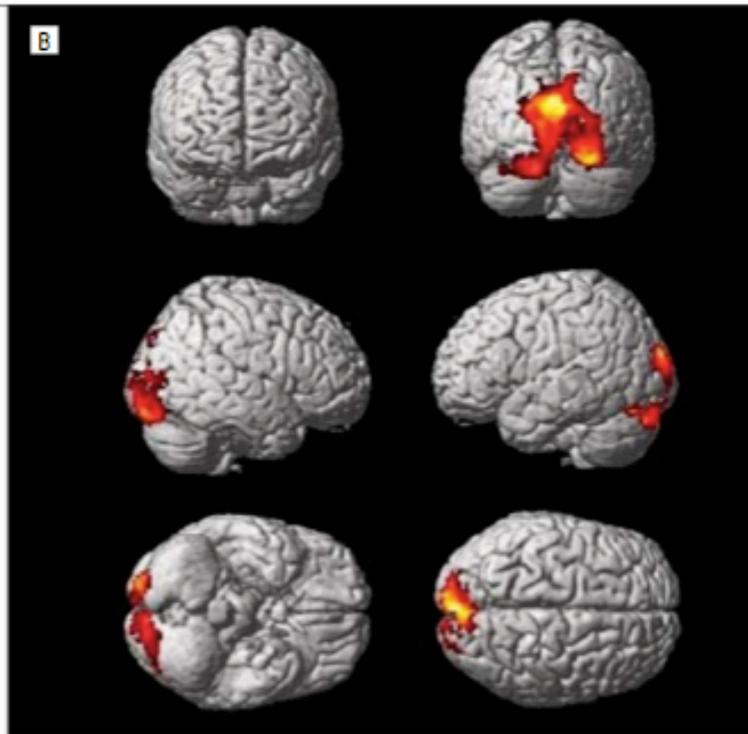
Egocentricité

Modification des conduites alimentaires

Perte de la notion de danger

Préoccupations inappropriées

Trouble praxique ou visuel



Syndrome de
BENSON

Alexie, agnosie
visuelle d'objet
Apraxie du regard
Syndrome de
Gerstmann

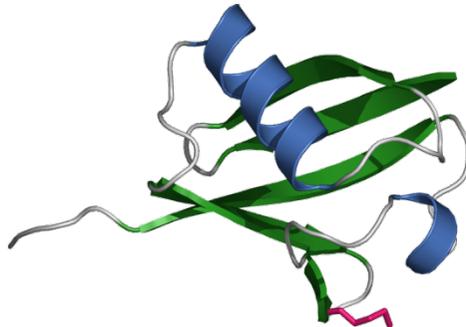
Maladie d'Alzheimer

En pratique

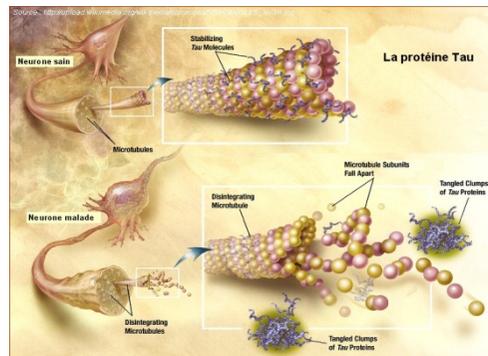
- ~~Un âge jeune~~
- ~~Une évolution rapide~~
- ~~Une présentation comportementale ou un trouble psychiatrique (délire, dépression)~~
- Un début non mnésique:
 - ~~Langage~~
 - ~~Praxie/gnosie~~
- L'association à un autre syndrome:
 - ~~Chorée~~
 - ~~Syndrome extra-pyramidal~~
 - ~~Atteinte du moto neurone~~

Retour sur les
Dégénérescences Lobaires
Fronto temporales

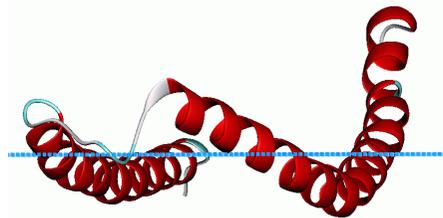
Des proteines



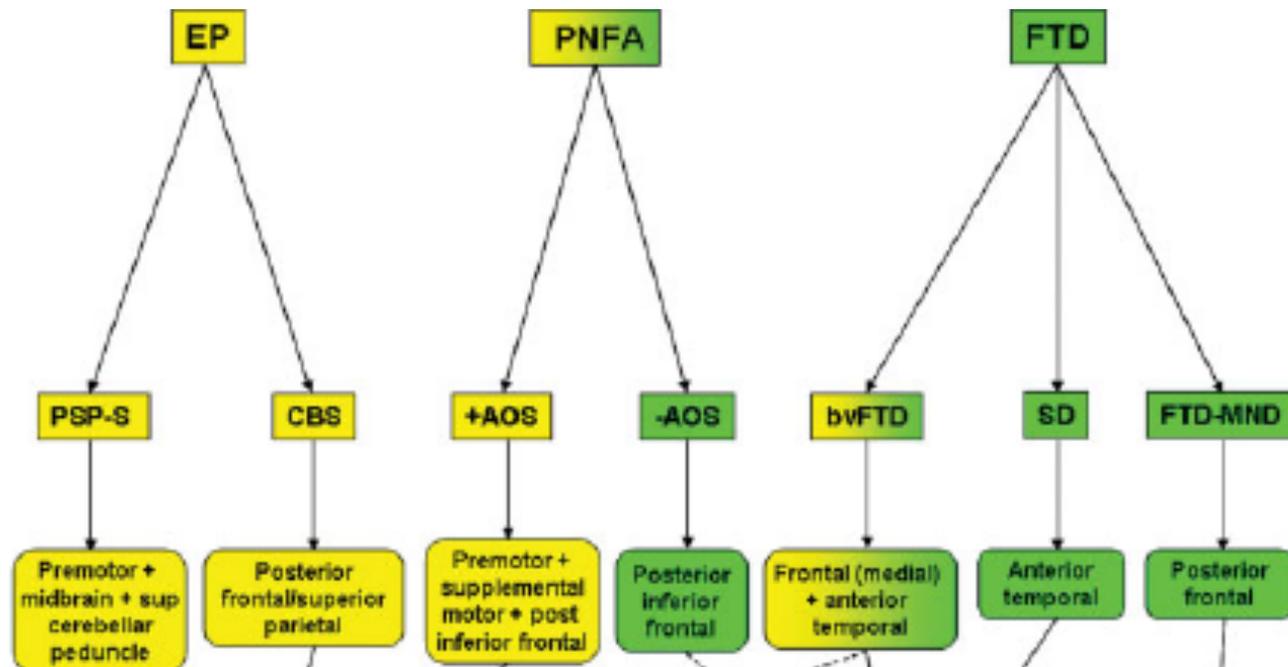
Ubiquitine

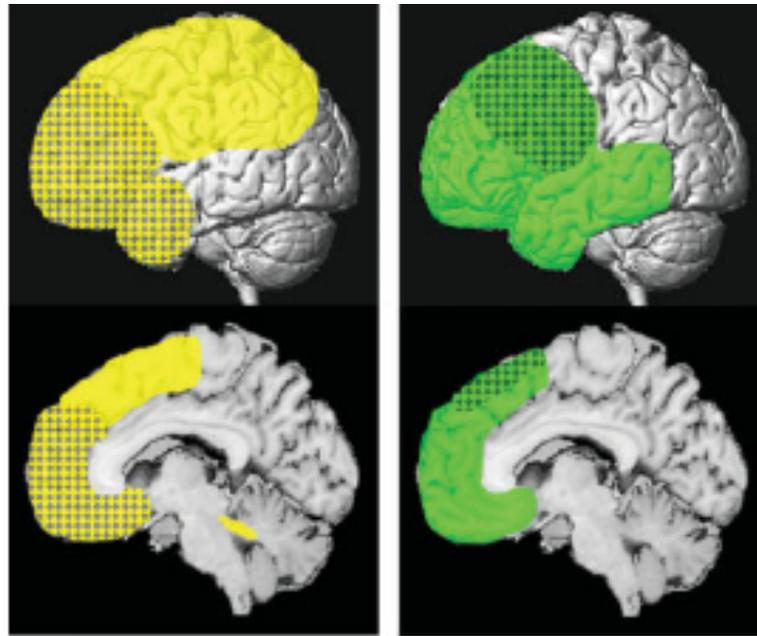


Protéine TAU



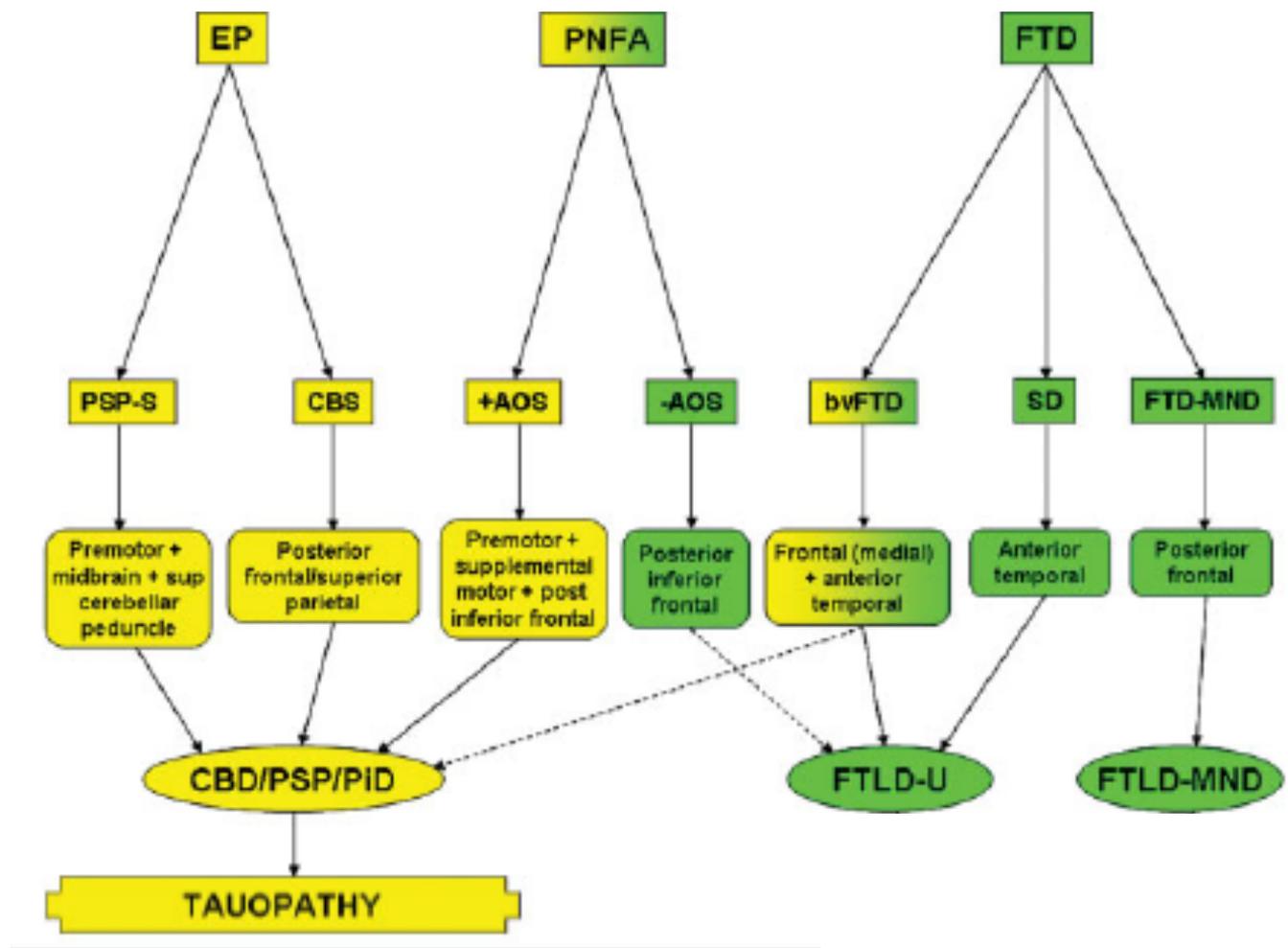
α synucleine



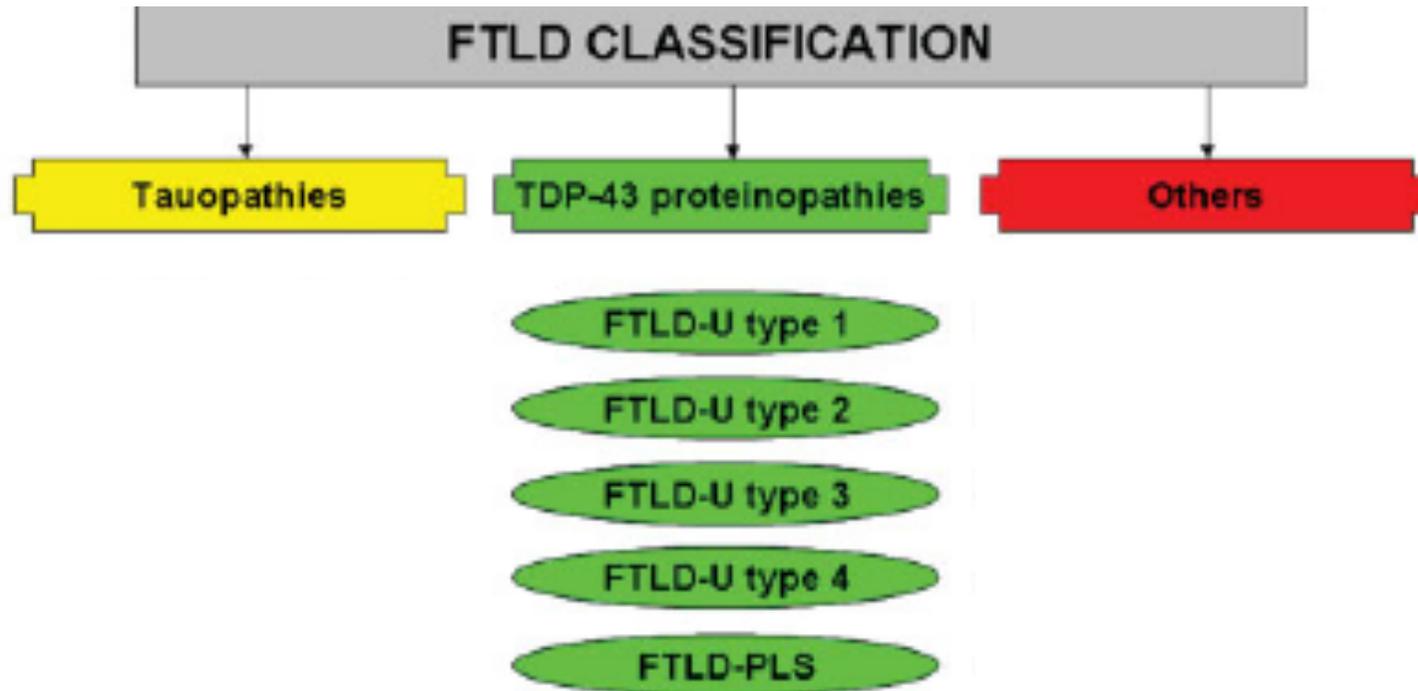


■ CBD/PSP
■ PiD

■ FTL-D-U
■ FTL-D-MND

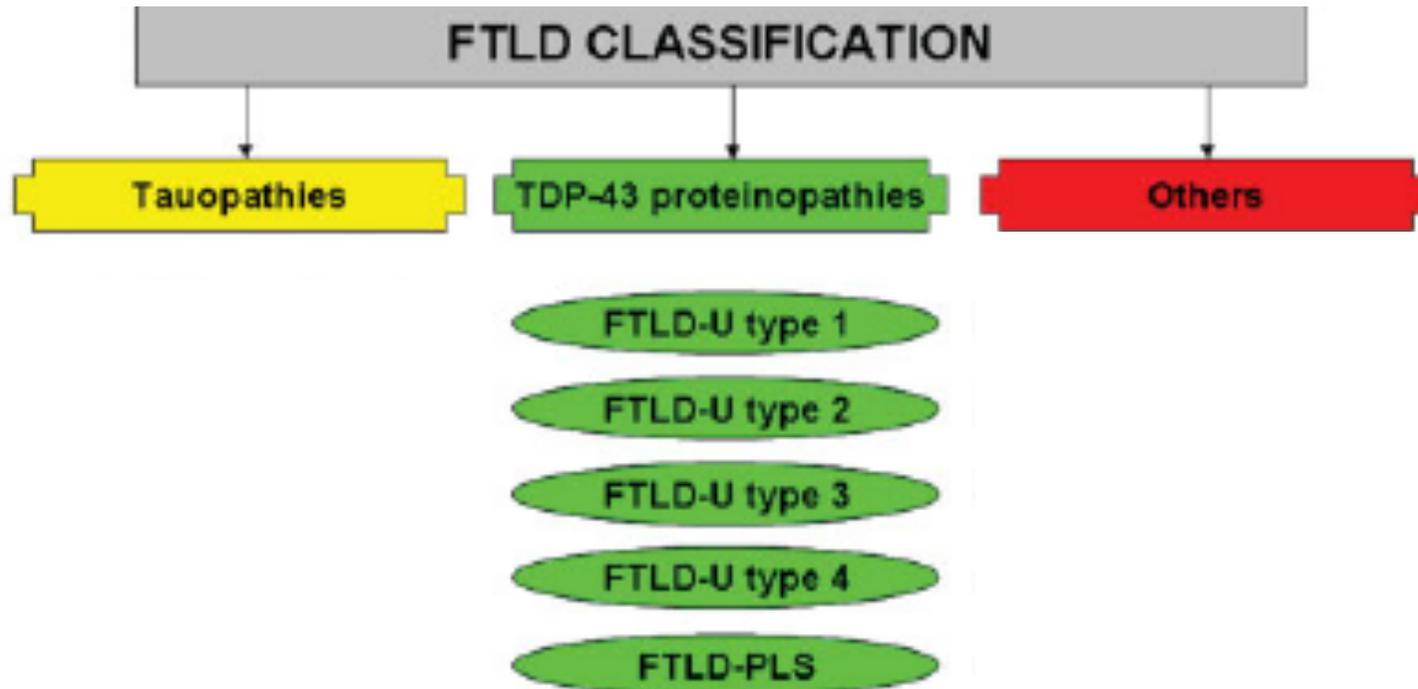


Classification anatomo pathologique

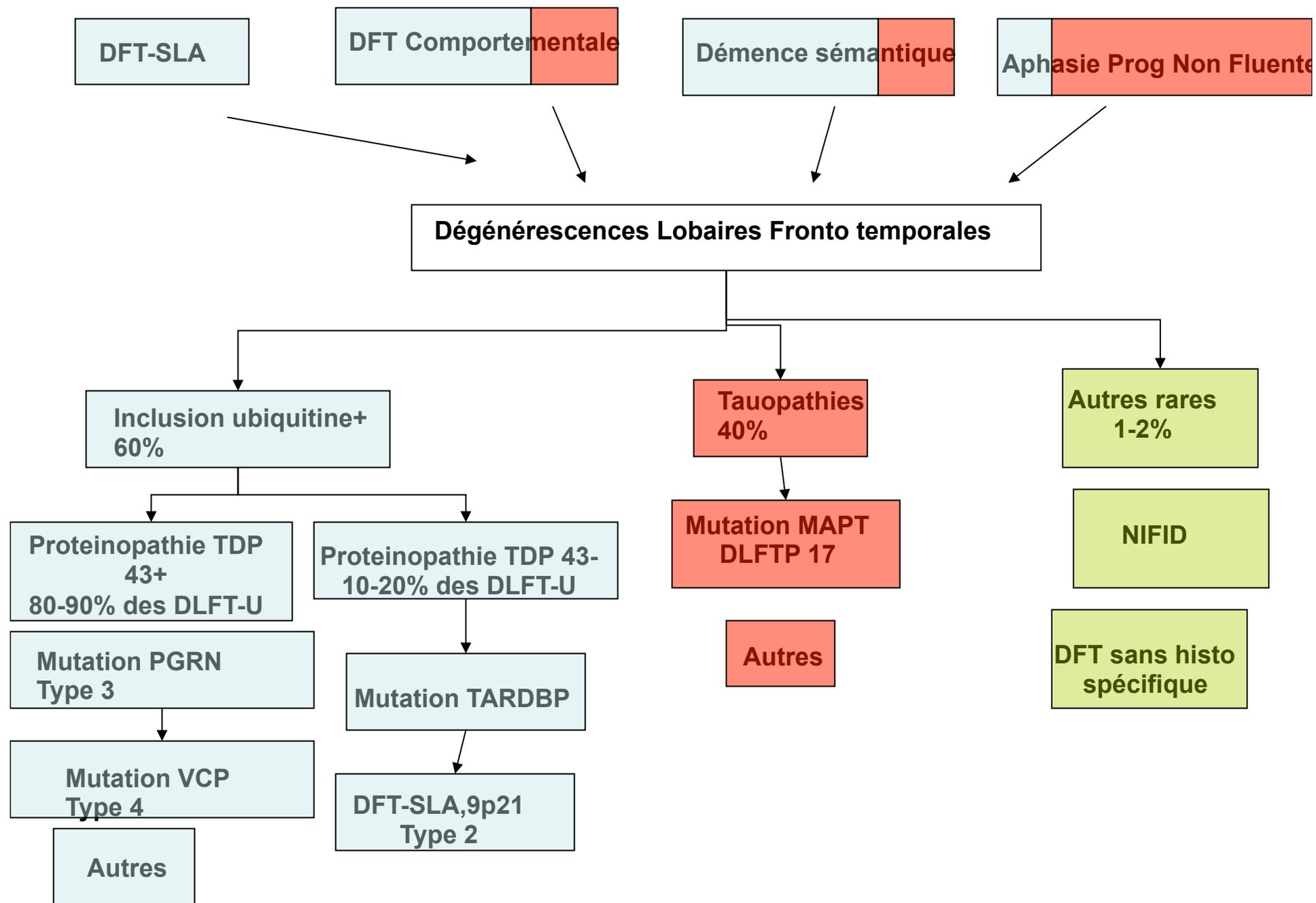


2006 une protéine ubiquitinisée
TAR DNA binding protein 43
TDP 43

Classification anatomo pathologique

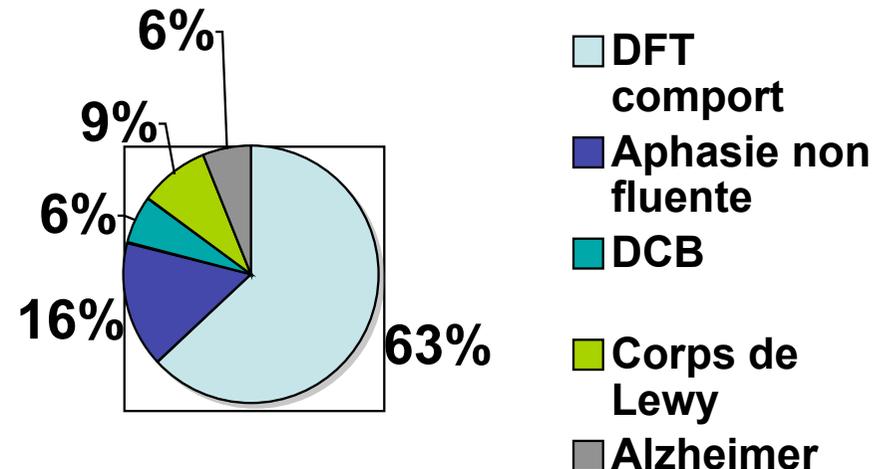


2006 une protéine ubiquitinisée
TAR DNA binding proteine 43
TDP 43



Mutations du gène de la Progranuline

- Facteur de croissance neuronal
- Début entre 39 à 89 ans (65 ans)
- 50% malades à 60 ans, 90% à 70 ans



En conclusion

- Tableaux sémiologiques parfois proches: formes frontières
- Pas de corrélation absolue entre les tableaux cliniques et l'anatomopathologie
- Probable co-occurrence de plusieurs processus pathologiques
- Aide possible des formes génétiques pour définir des biomarqueurs