

# Manifestations neuropsychiatriques au cours des affections neurodégénératives

**Dr Stéphane Epelbaum**

29/03/2017

*Département de Neurologie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

La  
**Psychiatrie**  
dans TOUS ses états

**15**<sup>ème</sup> **CONGRÈS INTERNATIONAL**  
DE L'ASSOCIATION DE RECHERCHE ET  
DE SOUTIEN DE SOINS EN PSYCHIATRIE GÉNÉRALE

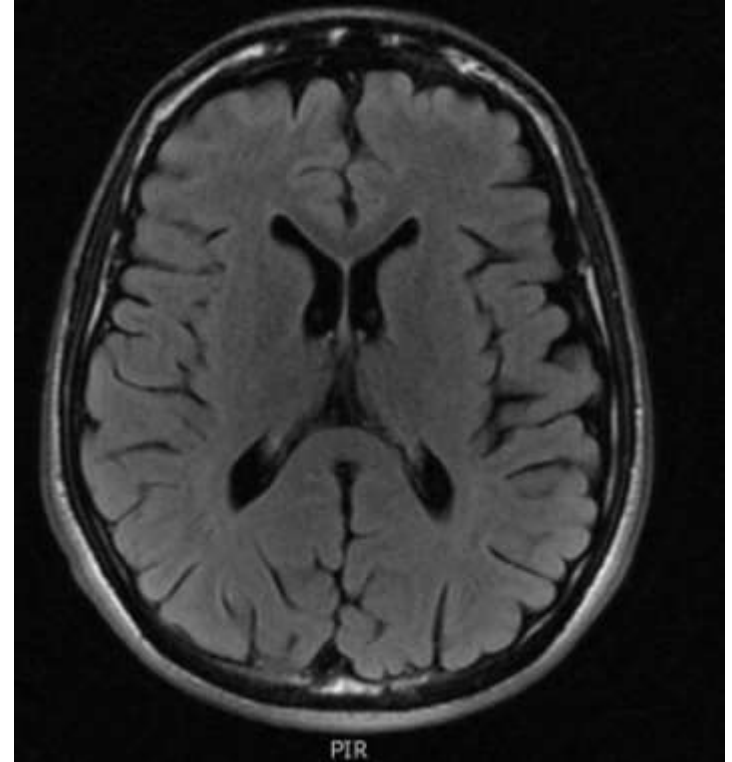
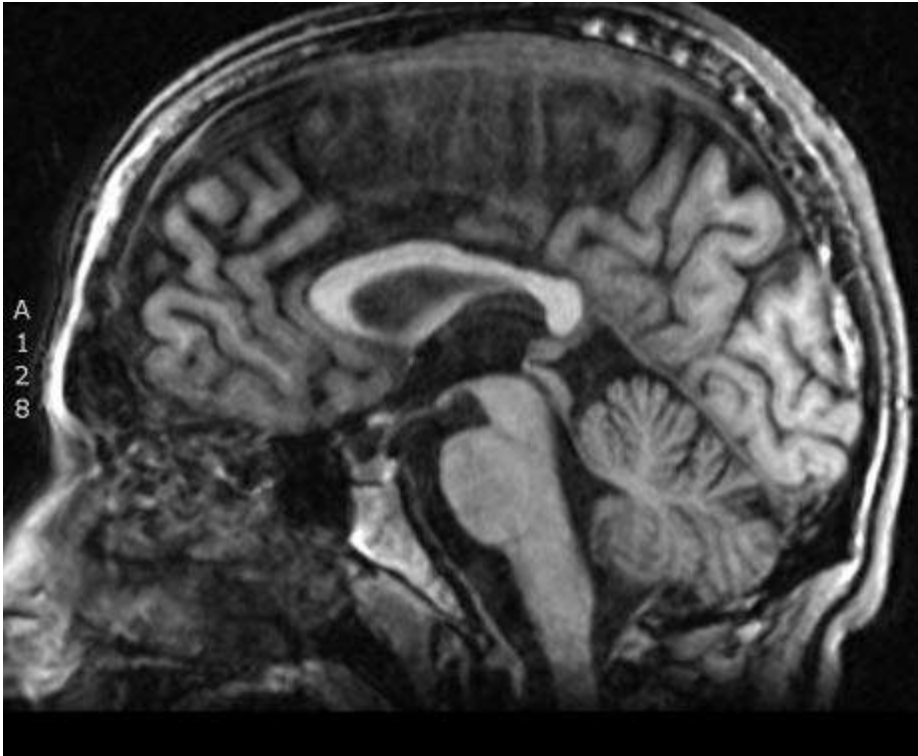
# Patient HB, Homme 20 ans

- Développement psycho moteur normal
- A obtenu le bac, puis a travaillé 2 ans comme comptable
- A 20 ans
  - Troubles du comportement : agitation, comportement addictif, délires (thèmes : mystique, mégalomaniac)
  - Puis : troubles cognitifs : trouble de la mémoire, ralentissement psychomoteur, syndrome frontal (dysexécutif, grasping)
- A 22 ans
  - Dysarthrie
  - Troubles de la déglutition
- A 25 ans, examen :
  - MMS 23/30, BREF 4/18
  - Dysarthrie
  - Pas de trouble de la marche
  - Pas de déficit moteur, ROT normaux
  - Pas de syndrome cérébelleux segmentaire
  - Et... Paralyse supra nucléaire du regard vers le bas

# Patient HB, Homme 20 ans

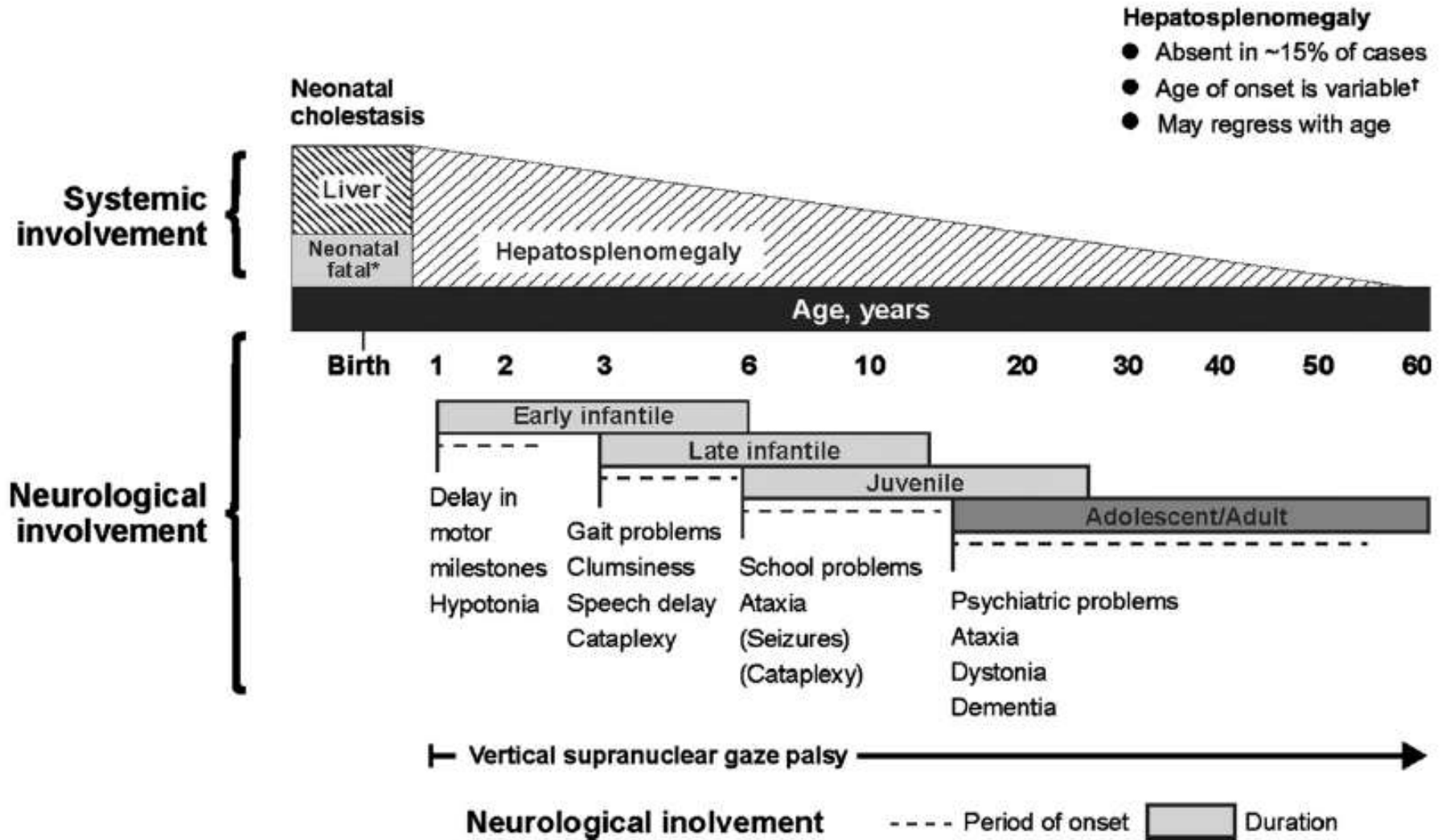


# Patient HB, Homme 20 ans



IRM non contributive...

# Niemann Pick C

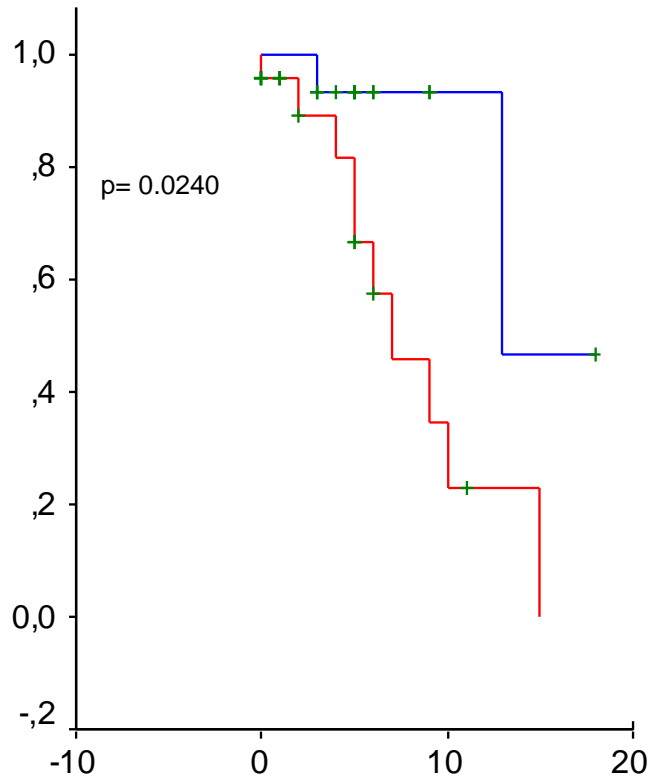


# Focus sur l'atteinte psychiatrique NPC

- Environ 40 cas rapportés de trouble psychotique comme symptôme initial
- Age variable : début adolescence, parfois tardif (plus de 30 ans)
- Délire paranoïaque, hallucinations auditives et visuelles
- Difficultés cognitives : déclin scolaire, évolution rapide vers une démence
- Résistance au traitement neuroleptique
- +/- PSV au premier examen neurologique
- Parfois délai important (jusqu'à 15 ans) entre début des symptômes psychiatriques et le début des signes moteurs
- Signes neurologiques dans l'évolution : trouble de la marche, dysarthrie, troubles de la déglutition.

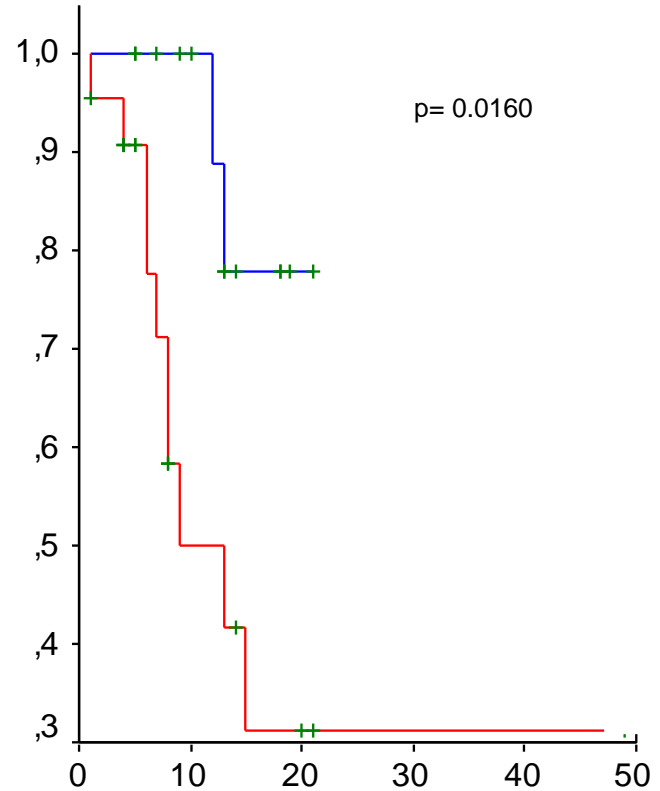
# Miglustat : évolution à long terme

Miglustat > 2 ans (n=15)      Miglustat < 2 ans (n=25)  
ou Pas de Miglustat



Délai diagnostic / décès (années)

Miglustat > 2 ans (n=14)      Miglustat < 2 ans (n=22)  
ou Pas de Miglustat



Délai début trouble de la marche – Fauteuil Roulant (années)

# Patient AA, Femme 59 ans

- ATCD cataracte bilatérale opérée à 5 ans
- 40 ans: paraparésie spastique d'aggravation progressive (diagnostic : SEP)
- 55 ans: syndrome frontal d'aggravation progressive, agressivité
- Diagnostic: Démence fronto-temporale ?





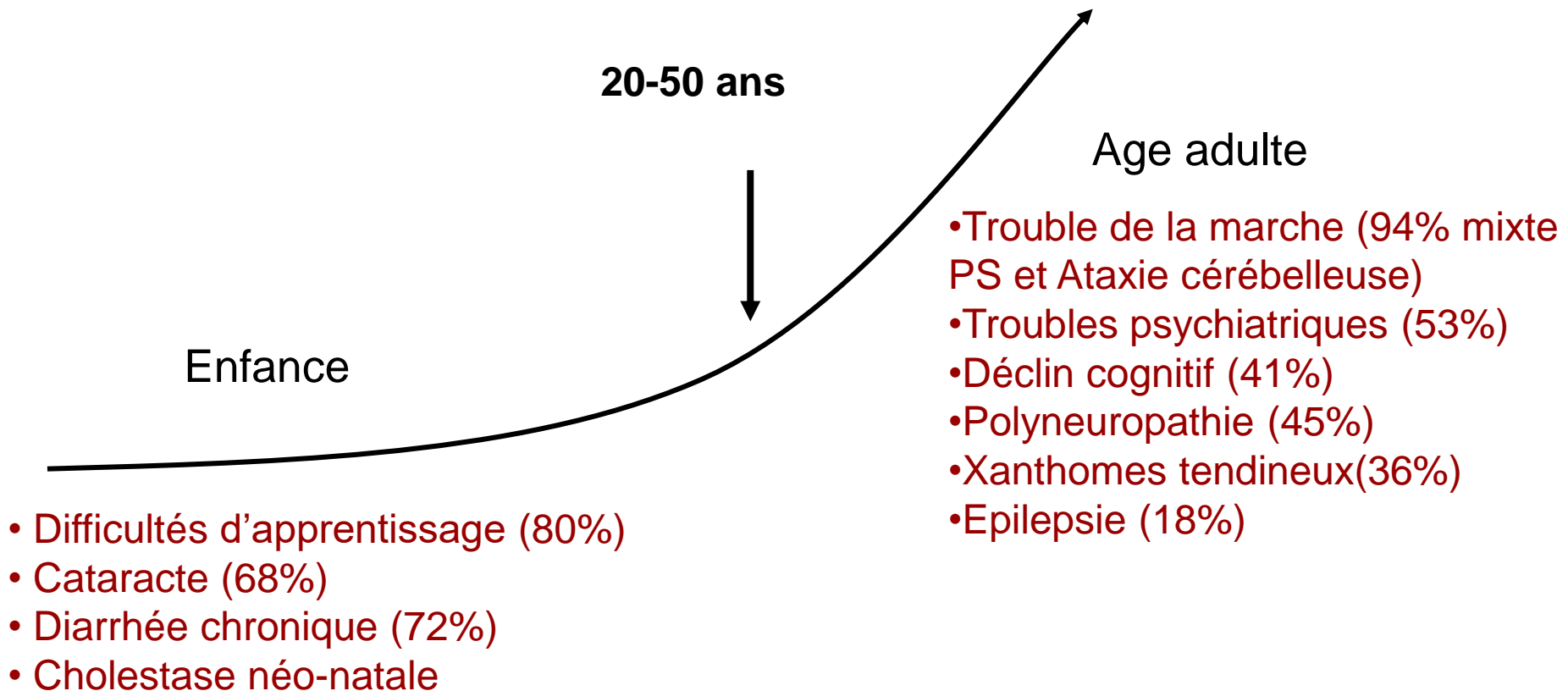
# Patiente RR

- Retard mental, école spécialisée vers 12 ans
  - ATCD cataracte diagnostiquée à 39 ans
  - 45 ans : délire psychotique avec hallucinations
  - Evolution vers une démence sévère, syndrome frontal
  - A l'examen : syndrome tétra pyramidal reflexe, babinski bilatéral, mais ROT achilléens abolis. Et xanthomes chevilles
- 
- A l'interrogatoire orienté : diarrhée chronique depuis l'enfance

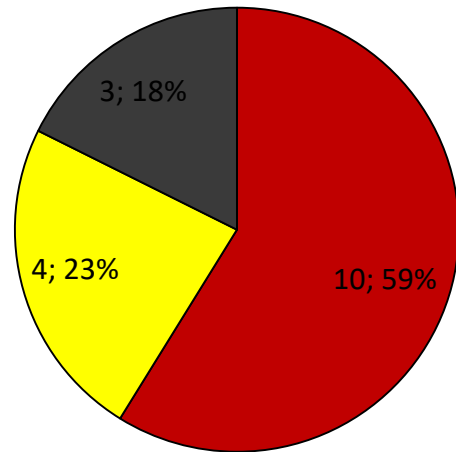
# Xanthomatose cérébro tendineuse (XCT)

## HISTOIRE NATURELLE DE LA XANTHOMATOSE CÉRÉBROTENDINEUSE : UNE PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE DIAGNOSTIQUÉE À L'ÂGE ADULTE.

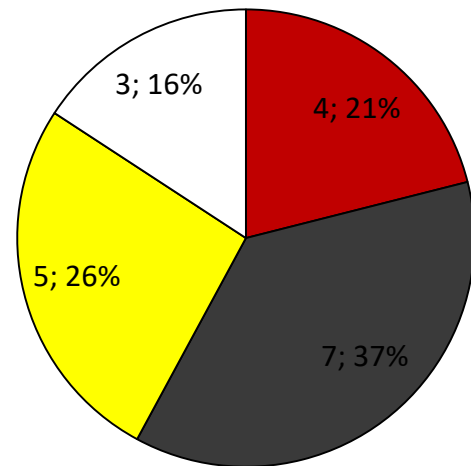
Yann NADJAR<sup>1</sup>, Philippe COUVERT<sup>2</sup>, Foudil LAMARI<sup>3</sup>, Maria Del Mar AMADOR<sup>1</sup>, Emmanuel FLAMAND-ROZE<sup>1</sup>,  
Bertrand DEGOS<sup>1</sup>, Fanny MOCHEL<sup>4</sup>



# Xanthomatose cérébro tendineuse (XCT)



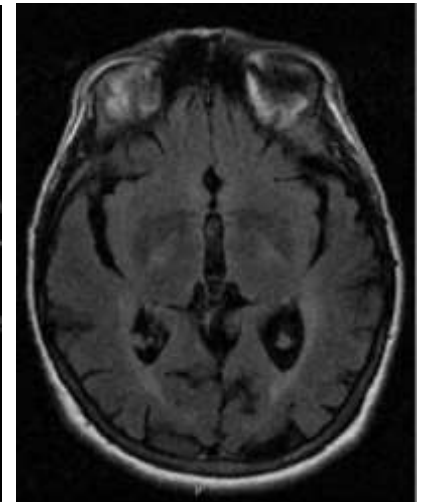
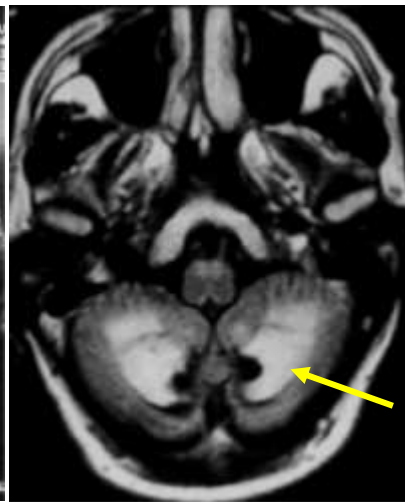
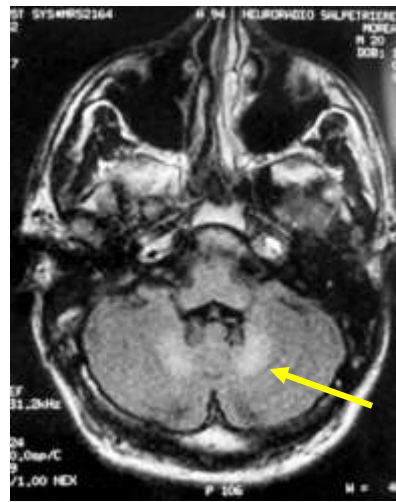
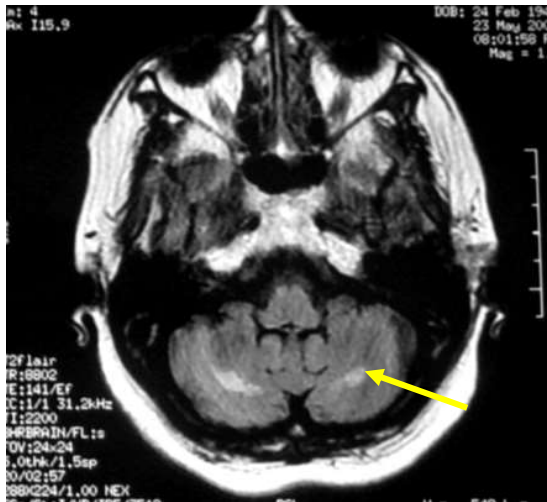
- Trouble de la marche isolé
- Troubles cognitifs et/ou psychiatriques isolés
- Troubles de la marche + Troubles cognitifs et/ou psychiatriques



- Cataracte
- Cataracte + Diarrhée chronique
- Diarrhée chronique
- Pas de signe précoce de XCT

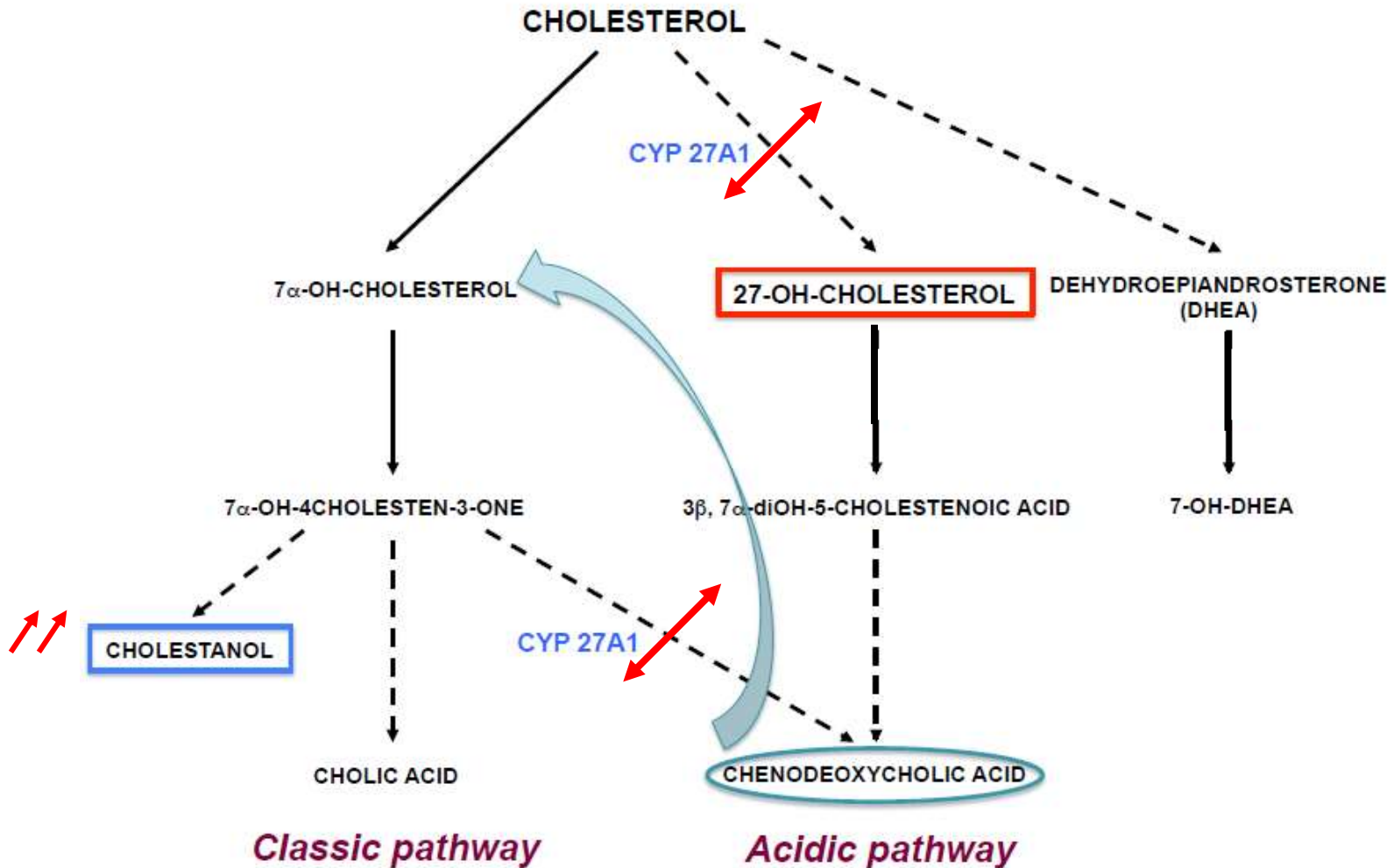
AVANT début des symptômes neuropsychiatriques (hors RM/TA)

# Xanthomatose cérébro tendineuse (XCT)



Leucopathie fosse postérieure : 95% des patients avec symptômes neuropsychiatriques (hors RM/TA)

# Xanthomatose cérébro tendineuse (XCT)

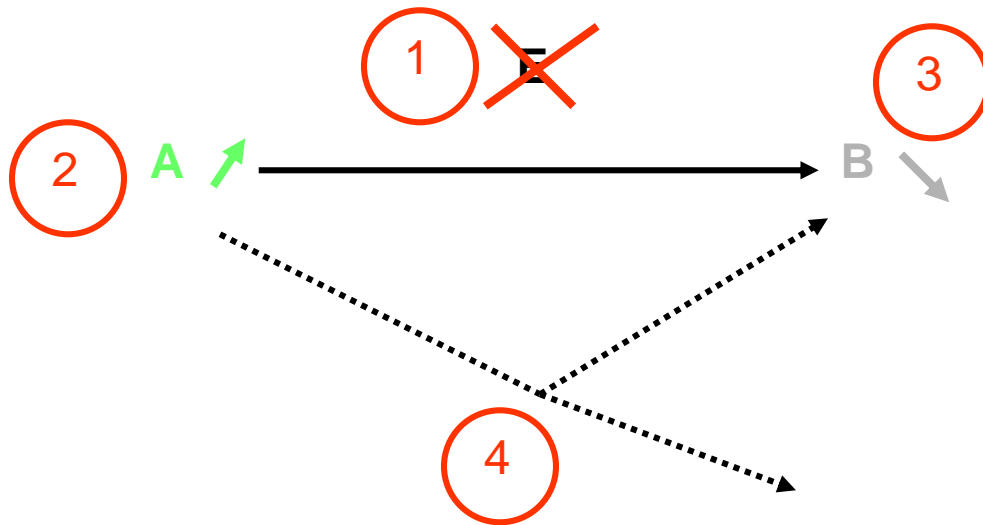


- Déficit en stérol 27 hydroxylase
- Accumulation progressive de cholestanol
- Traitement : CDCA

# Les maladies neuro métaboliques

- Outils diagnostiques spécifiques
  - Activité enzymatique leucocytaire (ex : Hexosaminidase pour gangliosidose GM2)
  - Dosage de molécules
    - Pour diagnostic positif (ex : cholestanol, AGTLC)
    - Pour mettre en évidence une voie métabolique altérée
      - Homocystéine
      - Bilan péroxysomal
      - Chromatographie des aa
      - Profil des acylcarnitines
      - Oligosaccharides et GAG urinaires
      - Complexes respiratoires (mitochondrie)

# Les maladies neuro métaboliques : traitements



- 1 Enzymothérapie ou  
Vitaminothérapie ou  
Co-facteurs ou  
Molécules chaperonnes
- 2 Régime ou  
Inhibiteurs de synthèse
- 3 Substitution
- 4 Shunt

# Vignettes cliniques

Pour chacune des maladies métaboliques avec démence :

- **Evolution clinique** ? (Progressive ? Encéphalopathie récurrente ?)
- **Phénotype Cognitif** ?
- Association avec des **symptômes psychiatriques** ?
- Présentation initiale :
  - **Démence isolée** ?
  - Troubles cognitifs associés à d'autres symptômes ?
- **Tests diagnostiques** ?
- **Traitement spécifique** ?



	Mtbl	F	isol D?	Psy.	Other	Key Exams	Diagnostic exams	Treat
MLD	LYS	+++	+++	+++	Atx, SP, PN	MRI	ARSA	Yes
NPC		+++	+++	+++	VSGP, Atx, Dyst	VSGP	Filipin test, Oxysterols	Yes
MPS3		+	+++	++	RP	Eye	Urinary GAGs (HS)	No
ANCL		+++	+++	+++	RP, Atx, Prk, Sz	Eye	PPT1/Genetics/ Rectal biopsy	No
GM2		+	+	+++	Motor PN, Atx	EMG	Hexosaminidase	No
GD3		+	+	+	HSGP	HSGP	Glucocerebrosidase	Yes
CbIC	AA	++	+	+++	Atx,Thr, Anm		Homocysteinemia, OAC	Yes
MTHFR		+	+	+++	Relapse E, SP, Thr, PN		Homocysteinemia	Yes
NH3		+	++	++	Confusion, coma	MRI spct	Ammonemia	Yes
Mito.	E	++	++	++	Hearing loss,...	Lact	MELAS mutation/Mito.WorkUp	No
X-ALD	PER	+++	+++	+++	SP	MRI	VLCFA	Yes
Refsum		+	+	+	Atx, RP, PN	EMG/MRI	Phyt.Acid	Yes
AMACR		+	+	+	Relapse E, Atx, RP	MRI	VLCFA/Prist.Acid/Phyt.Acid	Yes
CTX	BIL	+++	+	+++	SP, Atx, Ctrct	MRI	Cholestanol	Yes
Wilson	MET	+++	+	+++	MovD, Liver	MRI	Cupper/Ceruloplasmin	Yes
APBD	SUG	+	+	+	Bladder dysf, SP, PN	MRI	Glycogen branching enzyme	No

[Yann.nadjjar@aphp.fr](mailto:Yann.nadjjar@aphp.fr)

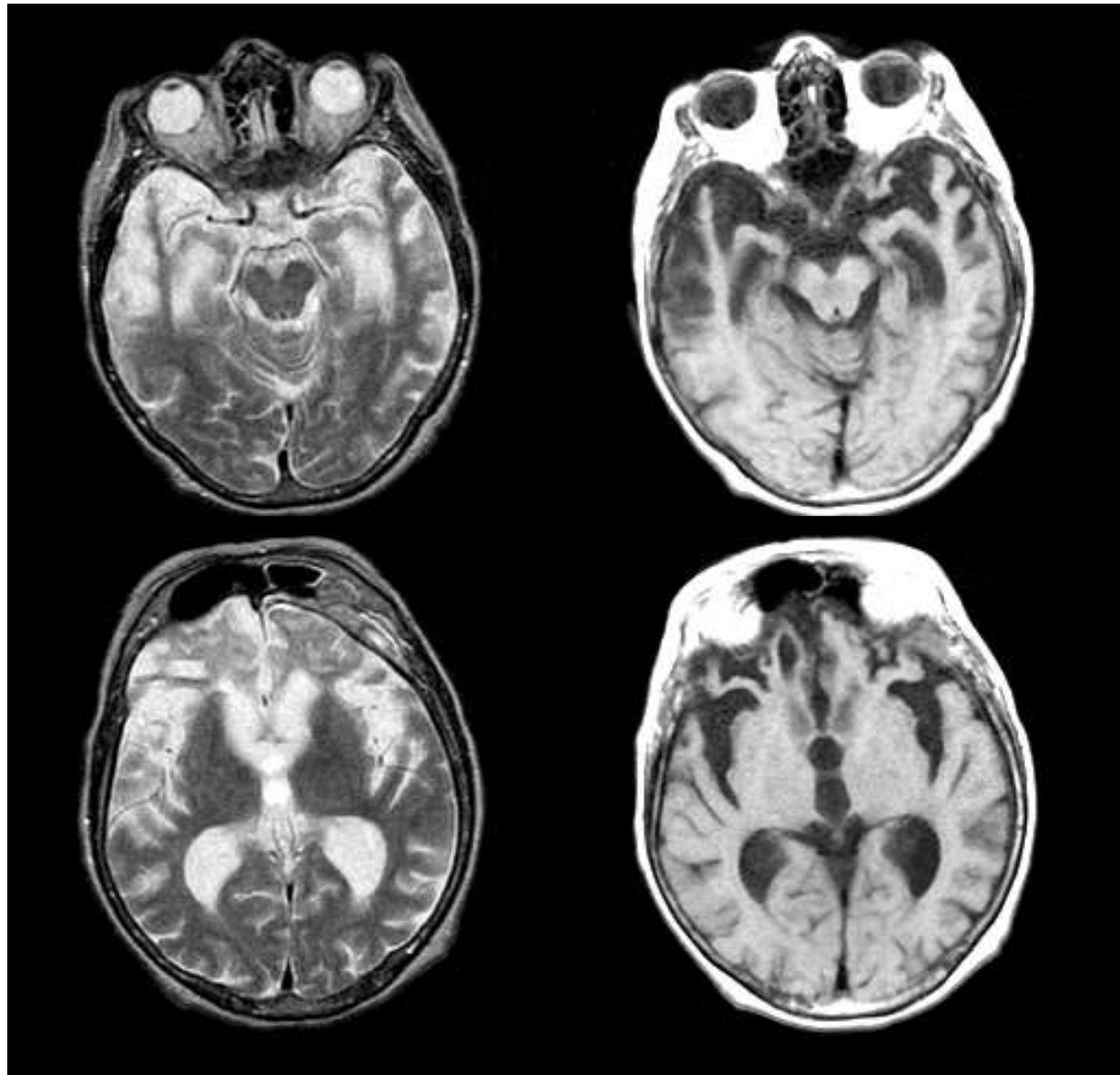
# Cas clinique N°3



# En résumé

- H. de 67 ans
- SLA chez la mère du patient
- Troubles cognitifs chez sa grand-mère maternelle étiqueté MA, tante maternelle
  
- Description d'une « électro-sensibilité » depuis 2002
- Protection contre les ondes (couverture de survie, casque en aluminium)
  
- Fasciculations depuis 2012
- EMG : atteinte motoneuronale

Diagnostic: SLA liée à une mutation C9orf72  
(Symptômes psychiatriques fréquents pouvant être inauguraux)



# La génétique des DFT



A. PICK (1854-1924)

↑  
1998  
MAPT

↑  
2004-2005  
VCP  
CHMP2B

↑  
2006  
PGRN

↑  
2009  
FUS

↑  
2011  
**C9ORF72**  
CSF1R  
UBQLN2

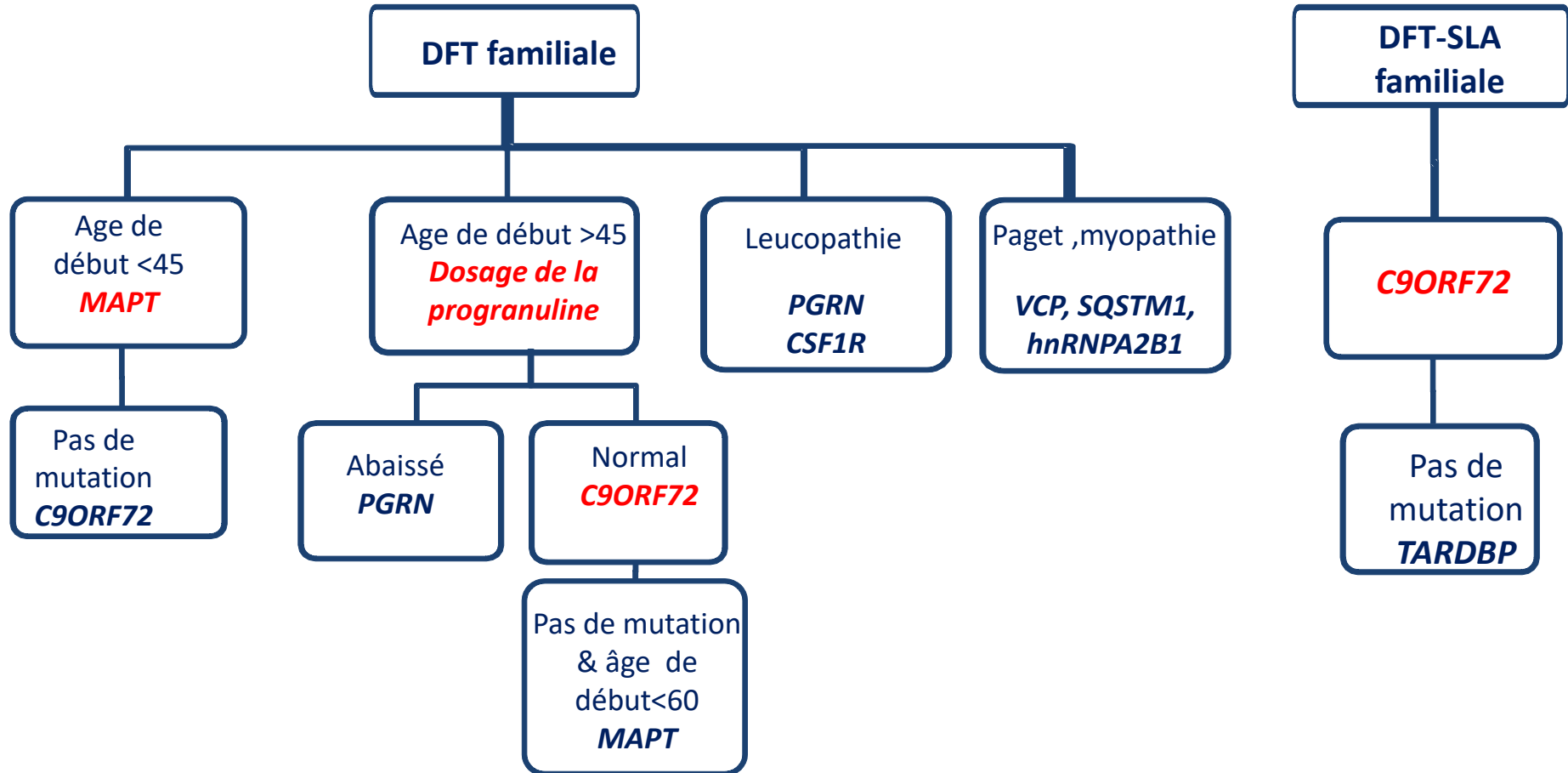
↑  
2012-13  
SQSTM1  
TREM2  
hnRNPA2B1

**1 patient DLFT sur 3**

**Conseil génétique**

**+++**

# Stratégie diagnostique dans les formes familiales





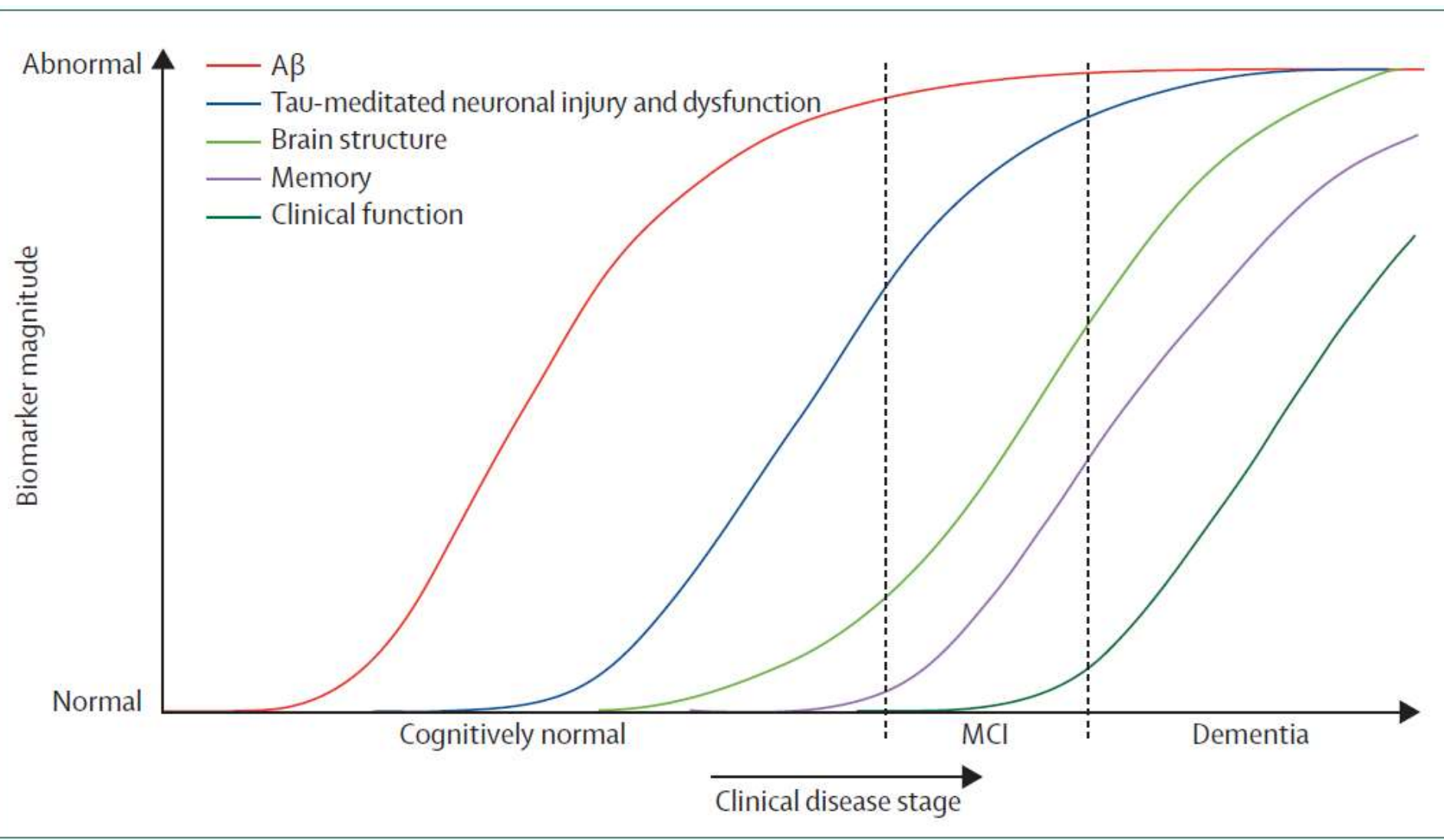
Isabelle.leber@aphp.fr

Fanny.mochel@aphp.fr

# Cas clinique n°4

- Homme de 72 ans:
- Amené à consulté par son épouse pour un désintérêt général.
- Sentiment d'isolement,
- Absence de tristesse de l'humeur, dors bien, mange normalement
- L'épouse a noté quelques troubles de mémoire et un peu plus d'irritabilité mais pas lui (il dit avoir toujours été comme ça)
- Les tests cognitifs sont globalement bons...

Sujet à risque de maladie d'Alzheimer



# Marqueurs non cliniques de MA

- IRM
- SPECT et PET FDG



Marqueurs de progression

- Biomarqueurs du LCR
- PET A $\beta$  et Tau



Marqueurs diagnostiques

PiB A $\beta$

T807 Tau

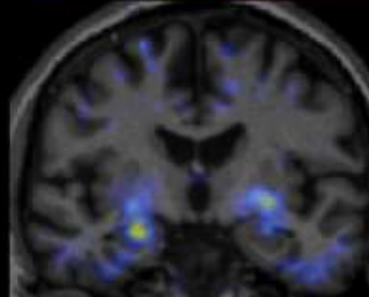
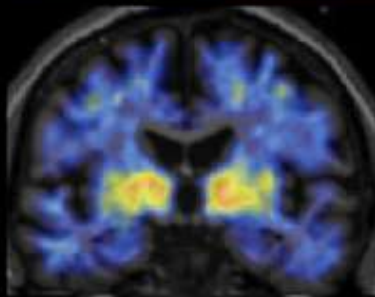
DVR=1.0

2.0

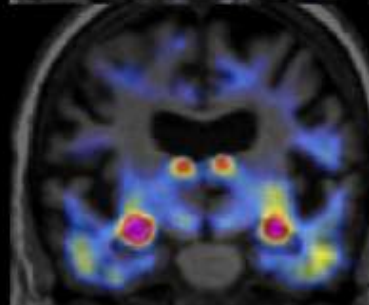
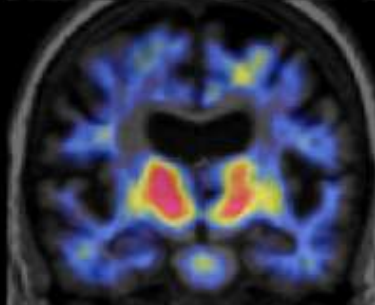
SUVR=1.0

2.0

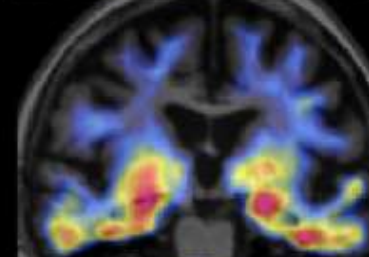
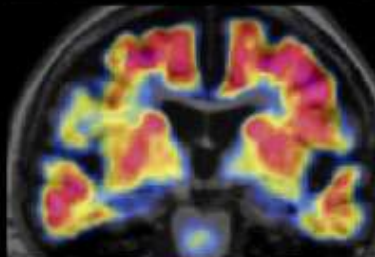
Normal  
72 y/o



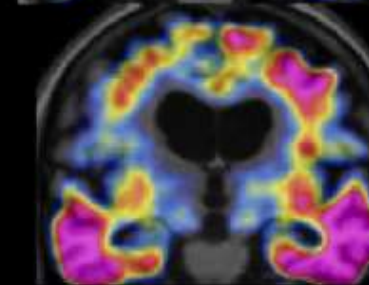
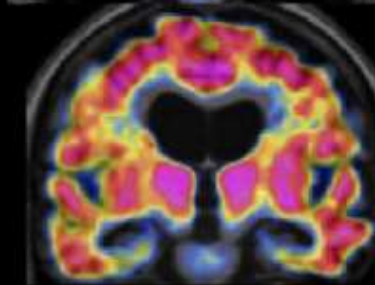
Normal  
83 y/o



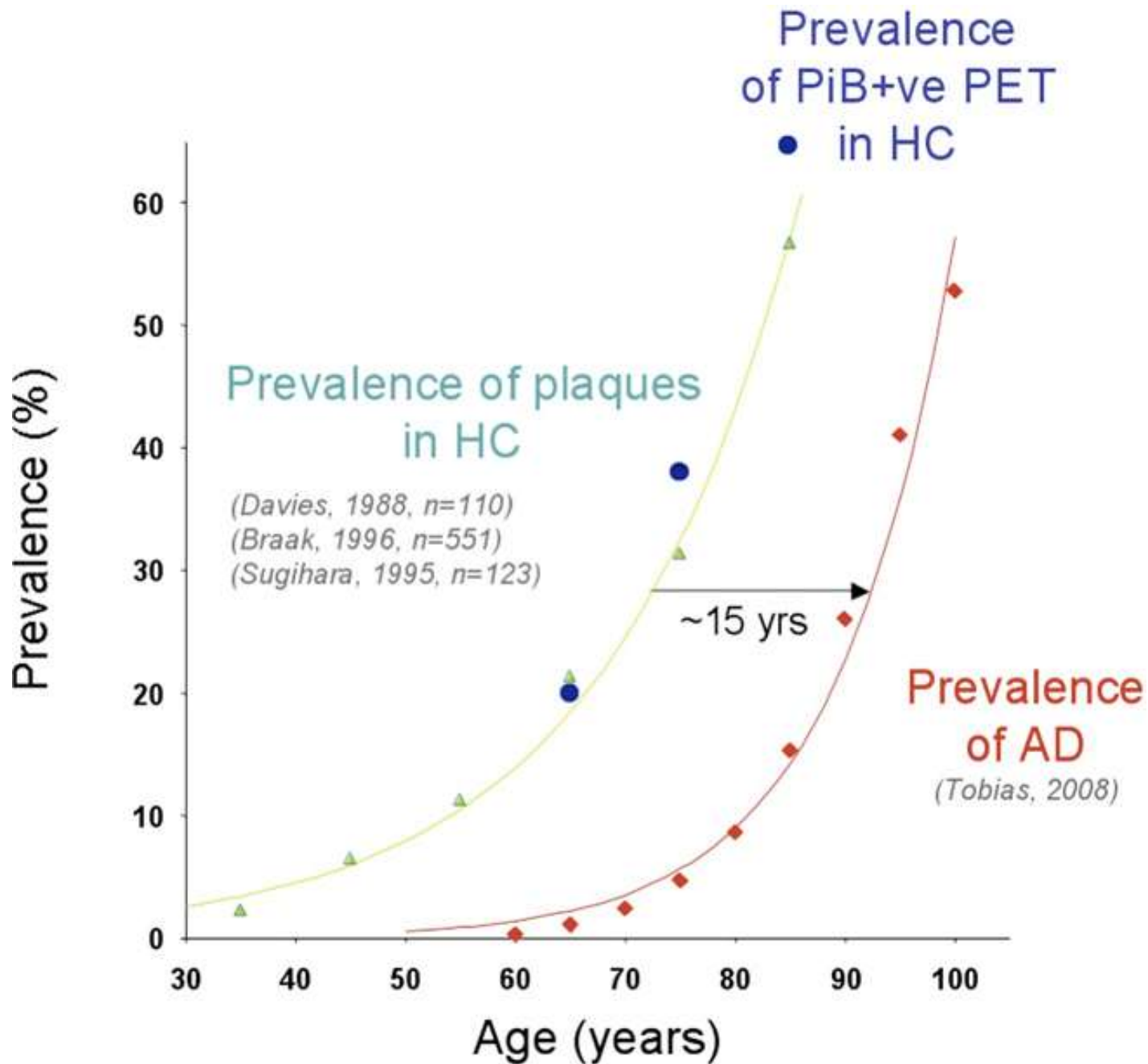
Normal  
84 y/o



AD  
Dementia  
70 y/o



Cavedo et al 2014



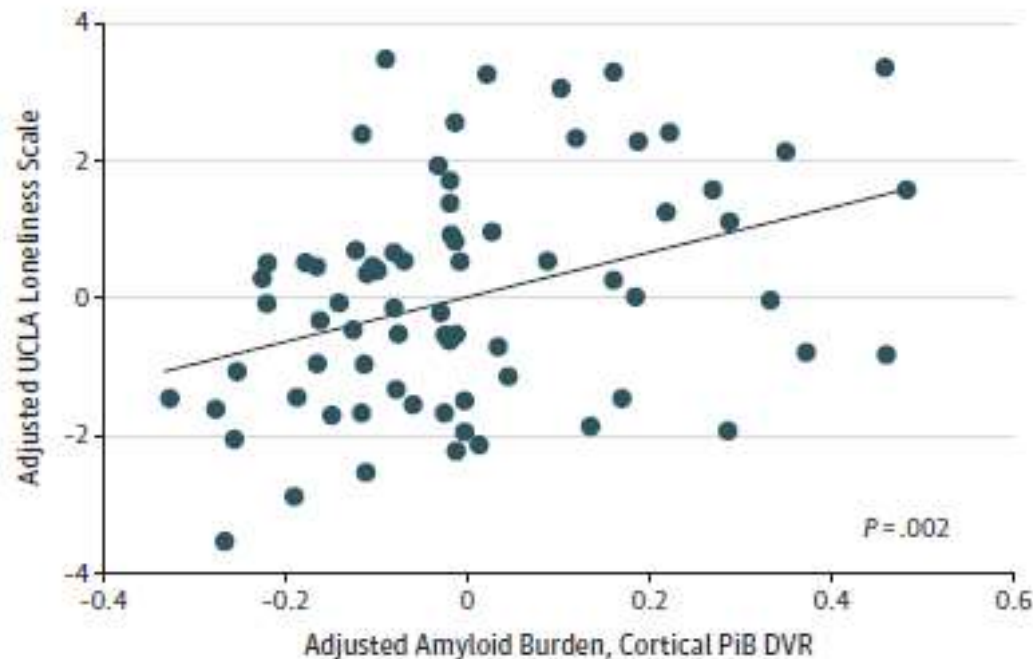
# MA préclinique et psychiatrie

JAMA Psychiatry | Original Investigation

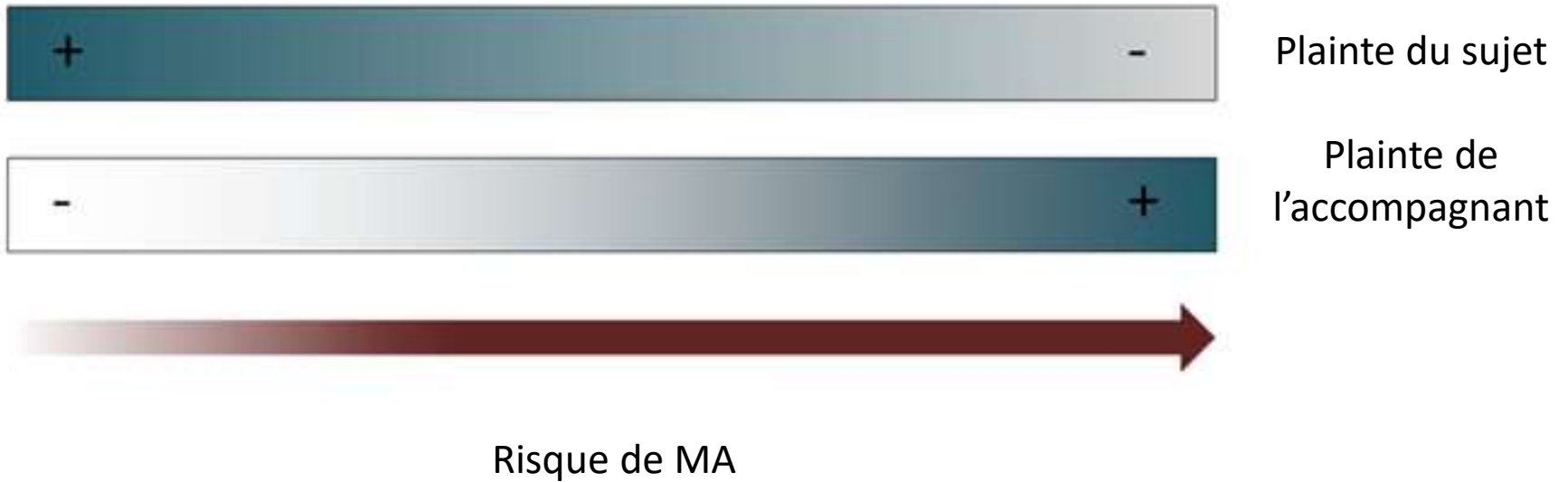
## Association of Higher Cortical Amyloid Burden With Loneliness in Cognitively Normal Older Adults

Nancy J. Donovan, MD; Olivia I. Okereke, MD, SM; Patrizia Vannini, PhD; Rebecca E. Amariglio, PhD; Dorene M. Rentz, PsyD; Gad A. Marshall, MD; Keith A. Johnson, MD; Reisa A. Sperling, MD

Figure. Cross-sectional Relation of Cortical Amyloid Burden and Loneliness



# MA préclinique et psychiatrie





Devant toute suspicion de maladie d'Alzheimer débutante

[Stephane.epelbaum@aphp.fr](mailto:Stephane.epelbaum@aphp.fr)

# Conclusion (1)

3 principaux cas de figure nécessitant l'avis d'un neurologue devant des « troubles psychiatriques » inhabituels:

- Maladie rare mais curable
- Maladie génétique
- Maladie relevant de la recherche

# Conclusion (2)

- Les maladies métaboliques se présentant comme un trouble psychiatrique isolé sont rares, avec un nombre limité de maladies
- Le phénotype cognitif est souvent non spécifique, n'aidant pas au diagnostic
- Quand suspecter une étiologie métabolique devant un trouble psychiatrique ? :

**1/Transmission récessive, consanguinité**

**2/Age jeune**

**3/Symptômes psychiatriques** associés aux symptômes cognitifs

**4/Episodes d'encephalopathie**

**5/Autres anomalies neurologiques :**

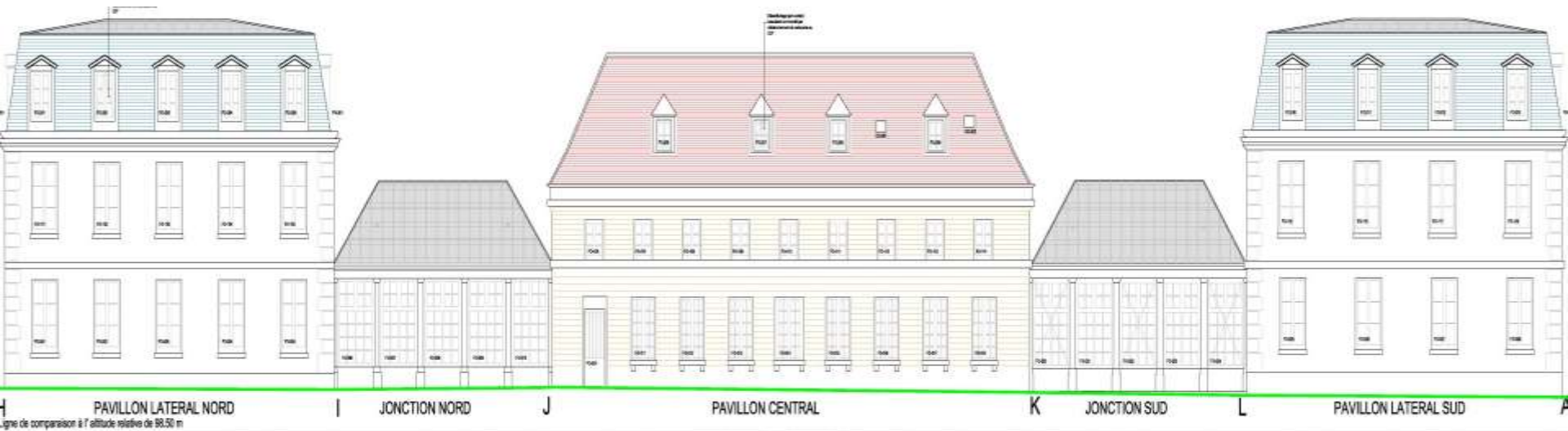
- Trouble visuel, surdité, ataxie, paraparésie spastique, neuropathie...

# Conclusion (3)

**Les maladies neurogénétiques dominantes sont souvent dégénératives sans traitement curatif à ce jour mais nécessitent un avis spécialisé pour conseil génétique !**

**La maladie d'Alzheimer est actuellement étudiée dans sa phase très précoce (Etudes de prévention)**

# Merci de votre attention !



# Dépistage NPC psychiatriques : qui inclure ?

Schizophrénie avec au moins un signe d'atypie :

- Début avant 15 ans. Début tardif (âge ?)
- Retard mental / Intelligence basse
- Association à des symptômes cognitifs rapidement évolutifs
- Résistance au traitement neuroleptique (définition ?)
- Examen neurologique anormal non expliqué par les NLP
- Hallucinations visuelles > auditives
- Catatonie