

# Les démences non Alzheimer

Pr Serge Bakchine  
CHU de REIMS  
CMRR de Champagne Ardennes

# Groupe important et hétérogène

- La MA représente entre 54 à 70% des démences
- Restent donc entre 46 à 30 % de causes autres
- Pas de diagnostic par excès de MA
- Reconnaître les atypies

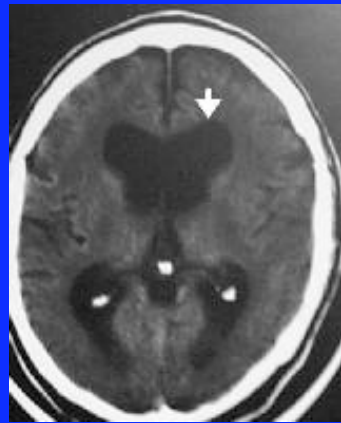
# Autres cause possibles

- Les « démences curables »
- Démences du jeune ou rares (non abordées)
- Les démences vasculaires
- Les « nouvelles démences »
- Les démences par agents transmissibles

## Démences « curables »

- Liste hétérogène: tumeurs, hydrocéphalie à PN, déficits hormonaux ou vitaminiques...
- En fait, pas vraiment démences
- Ou pas vraiment curables

# Hydrocéphalie à pression normale



- Rareté des formes démentielles pures
- Signes neurologiques
- Epreuve de soustraction du LCR
- Pronostic cognitif réservé

# Démences non abordées

- Pathologies de système
- Paranéoplasiques
- Post-traumatiques
- Pathologie de surcharge ou métaboliques
- Maladies inflammatoires (SEP)
- Maladies infectieuses (hormis prion)
- Pathologies toxiques

# **Démences vasculaires**

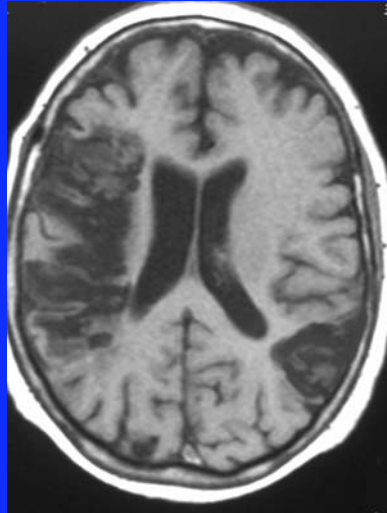
# Phénotypes des DV

- 1) **Démence par Infarctus multiples (DIM)**
  - infarctus corticaux
  - infarctus lacunaires
  - CADASIL
- 2) **Infarctus « stratégiques »**
  - uniques (???)
  - ou bilatéraux
- 3) **hémorragies multiples: angiopathie amyloïde**
- 4) **pathologie diffuse de la SB: Binswanger, infarctus incomplets**

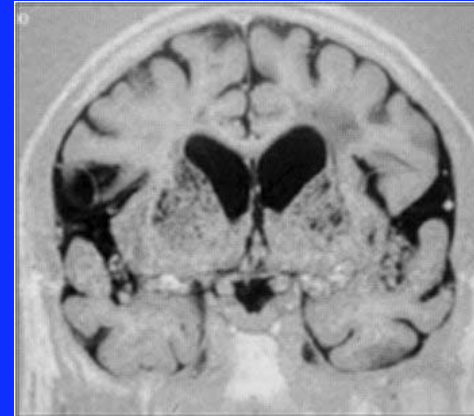


# Une imagerie hétérogène

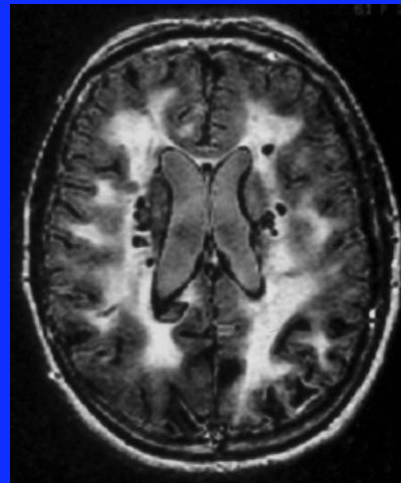
DIM



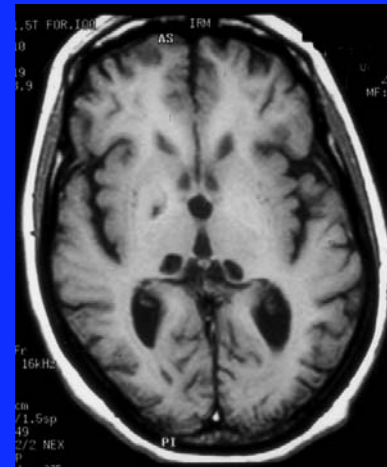
État lacunaire



Cadasil



infarctus  
stratégiques  
thalamiques



# Des lésions variables

- association d 'infarctus multiples
  - corticaux et/ou sous-corticaux
  - le plus souvent bilatéraux
- un volume critique ?
  - Tomlinson: volume > 100 ml
- ou bien des sites critiques ?
  - thalamus, nx gris (Loeb, 1988)
  - sites dans la substance blanche ?

# Une sémiologie hétérogène

- **DIM: association variable de signes « corticaux » selon situations lésionnelles**
- **Démences lacunaires: signes neurologiques et signes frontaux prééminents**
- **Leukoaraïose: longtemps asymptomatique (<4-6% volume), sémiologie proche de la MA**
- **Pas d'atteinte systématique de la mémoire**

Quels critères  
diagnostiques ?

# Diagnostic d' une DV

Deux étapes:

- Diagnostiquer la démence
- Établir son origine vasculaire

*La première est simple, la seconde ... moins*

En effet, pas de consensus sur ce qui  
constitue une étiologie vasculaire  
significative

- “gold standard” du diagnostic ?
- l’anapath... ?
- ou l’IRM ?

# Etudes autopsiques

Grande variation de fréquence liée à

- fréquence des lésions vasculaires “mineures” chez les sujets âgés normaux ou Alzheimer (Snowdon et al, 1997, Nun study)
- incidence variable avec age et sexe
- fiabilité réduite du diagnostic clinique
- définition neuropathologique discutée ? (qu’est ce qu’une "contributing lesion" ?)

# Critères diagnostiques DV

- Hachinski ischaemia score \*
- DSM-IIIr \*
- DSMIV \*°
- ICD10 (F01) \*°
- ADDTC\*#
- NINDS-ARIEN \*#

\* basé sur le concept de MID

# lien chronologique lésion/ tr cognitifs

° critères de DM



# Critères plus récents

- **ADDTC** : State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (Chui et al, 1992), critères exclusivement pour les DV ischémiques
- **NINDS-AIREN**: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and a European panel of experts (Roman et al, 1993)
- Les 2 requièrent
  - (a) une démence
  - (b) une maladie cérébro-vasculaire
  - (c) une relation chronologique entre les 2 (début de la démence dans les 3 mois qui suivent un AVC)

# Critères restant peu performants

- Faible apport des critères nouveaux:
  - Wetterling (1996): selon les critères ,  
variation de la prévalence estimée des DV de  
x1 à x5
  - critères DSM-IV (52% de diagnostic), ICD-  
10 (33%), ADDTC (27%), NINDS-AIREN  
(14%)

# Comparaison des critères DV

- Classement du moins au plus restrictif: DSMIV, ICD10, ADDTC, NINDS-AIREN
- Etude neuropathologique ( 103 déments, Gold et al, 1997):

Criteria	sens	spec	correct MA	mal classé DMx
NINDS-AIREN:	58%	80%	91%	29%
ADDTC:	63%	64%	87%	54%

- Les critères cliniques de DV ne sont pas interchangeables (Chui et al , 2000)

# Quelle est la fréquence des DV?

- une fréquence difficile à estimer
  - multiplicité des phénotypes
  - diversité des critères diagnostiques utilisés
- des chiffres à la baisse en Occident
  - moins de 8% des démences (pour les DV pures)
  - 3e ou 4e place, derrière la MA, les démences à corps de Lewy et les DFT

# Liens entre MA et DVa

- “Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence.” (de la Torre. Stroke , 2002, **33**(4): 1152-62)
  - relations entre FRV et MA
  - l’AVC comme facteur précipitant/potentialisateur de MA
  - possibilités de prévention ?
- Elaboration du cadre des DV et DM encore nécessaire

# **ATROPHIES LOBAIRES**

# Lund-Manchester Criteria

Neurology 1998; 51: 1546-1554

- Frontotemporal Lobar Degeneration
- 3 main subtypes
  - Behavioral: Frontotemporal dementia (FTD )
  - Non-fluent aphasic: Progressive nonfluent aphasia (PNFA)
  - Fluent aphasic: Semantic Dementia (SD)
- Related syndromes and overlaps:
  - Dementias with motor neuron disease
  - Striatal dementias: PSP, CBD

# 1) Frontotemporal Dementia

- A short definition:
  - clinicopathologic condition (not a disease)
  - consisting of deterioration of personality
  - and cognition
  - associated with prominent frontal and temporal lobe atrophy



# FTD: consensus criteria

(Neary et. al, Neurology 1998;51:1546-1554)

- Core features
  - Insidious onset and gradual progression
  - Early decline of
    - ✓ Social interpersonal conduct
    - ✓ Regulation of personal conduct
    - ✓ Insight
  - Early emotional blunting

# FTD: consensus criteria

## (Cont')

- Behavioral supportive features:
  - Decline in personal hygiene and grooming
  - Mental rigidity and inflexibility
  - Distractibility and impersistence
  - Hyperorality, dietary changes
  - Perseverative/stereotyped behavior
  - Utilisation behavior, collectionism

# FTD:behavioral scale

from Pasquier et al

## Troubles du contrôle de soi :

-Hyperoralité	86%
-Instabilité motrice	81%
-Irritabilité/colères	76%
-Perte des convenances sociales / désinhibition comportementale:	70 %
-Troubles du contrôle des émotions	49 %
-Désinhibition verbale :	48 %
-Conduites alcooliques	41%

## Négligence physique :

95%

## Troubles de l'humeur :

-Indifférence affective	78,5%
-Hyperémotivité	48%
-Anxiété	46%

## Désintérêt social

100%

# FTD: consensus criteria

## (Cont')

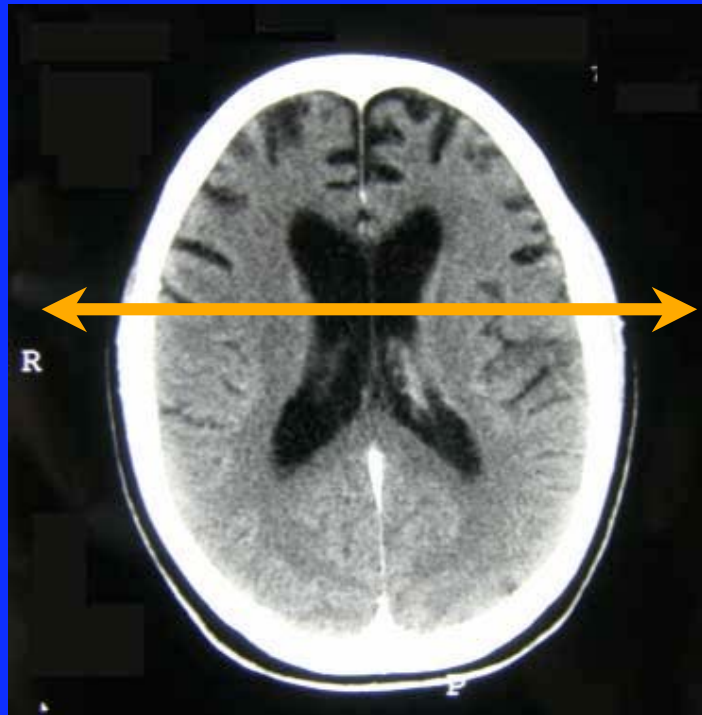
- Language supportive features:
  - altered speech output
    - "economy", aspontaneity
    - press of speech
  - stereotypes, perseveration, echolalia
  - mutism
- Physical signs supportive features:  
primitives reflexes, EP signs, incontinence ...

# FTD: consensus criteria

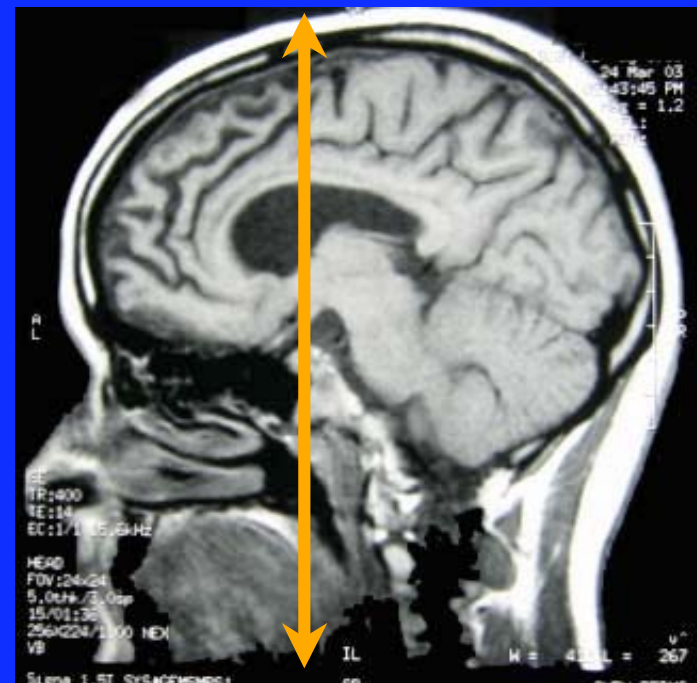
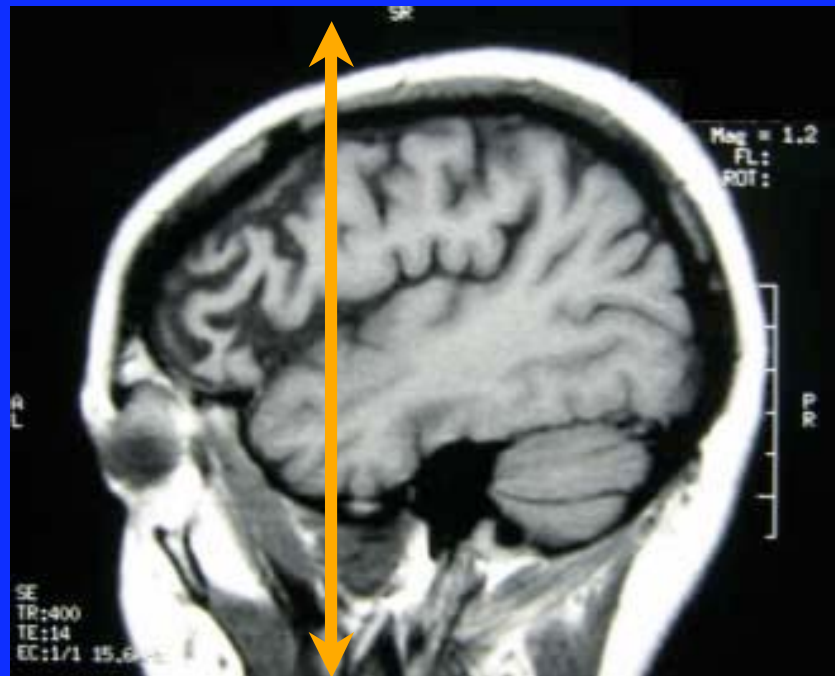
## (Cont')

- Investigations supportive features:
  - Neuropsychology:
    - Impaired frontal lobe tests
    - in absence of severe amnesia, aphasia, or visuospatial deficits
  - Brain Imaging (structural and/or functional):
    - predominant in frontal or anterior temporal lobes (bilateral or unilateral)
    - atrophy (or decreased uptake) by CT, MRI, (PET or SPECT)

# FTD: CT scan

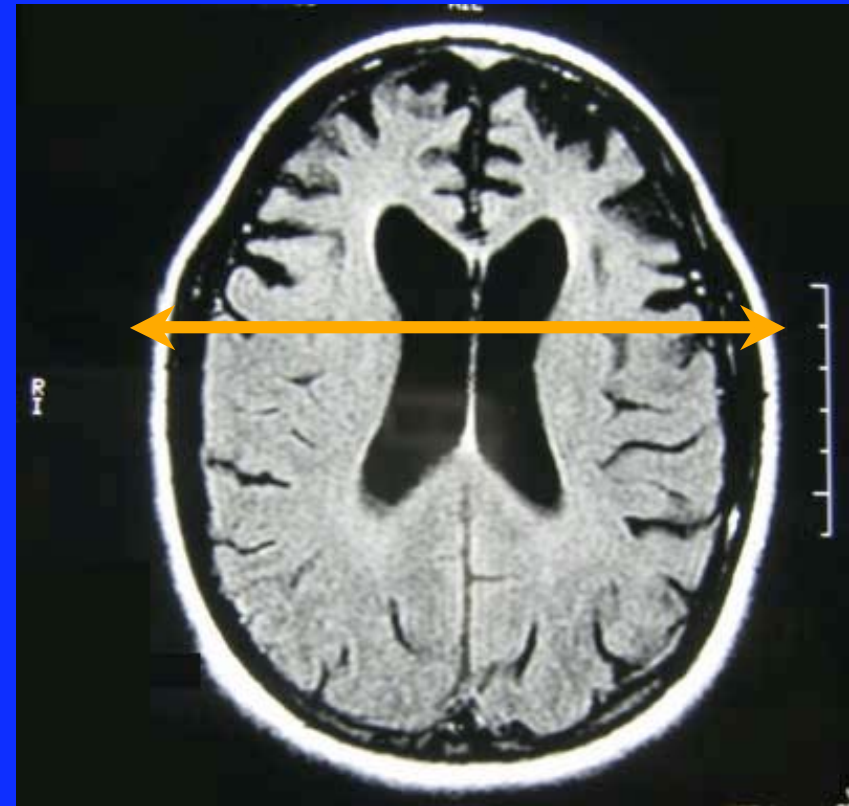
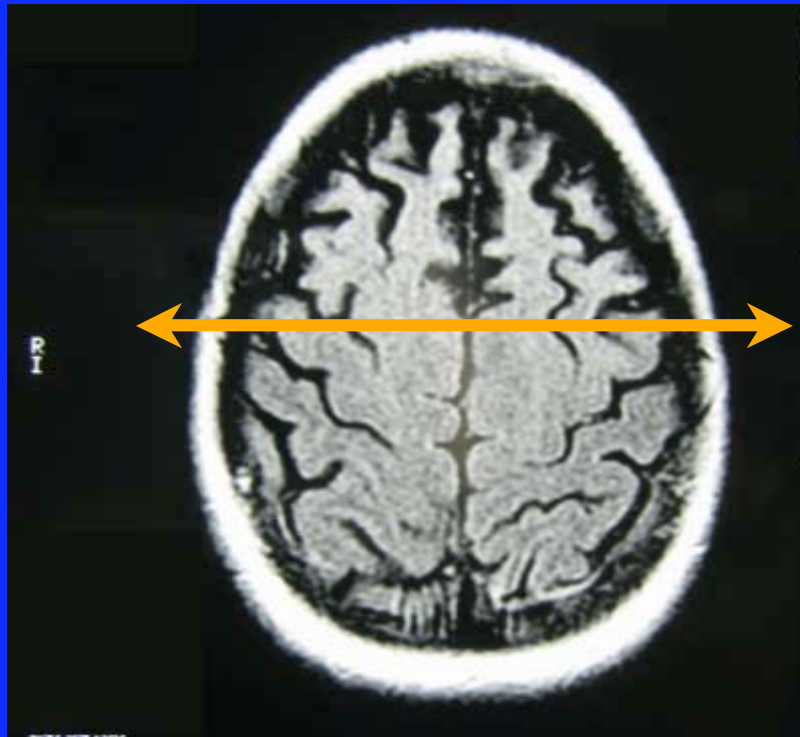


# FTD: MRI (1)



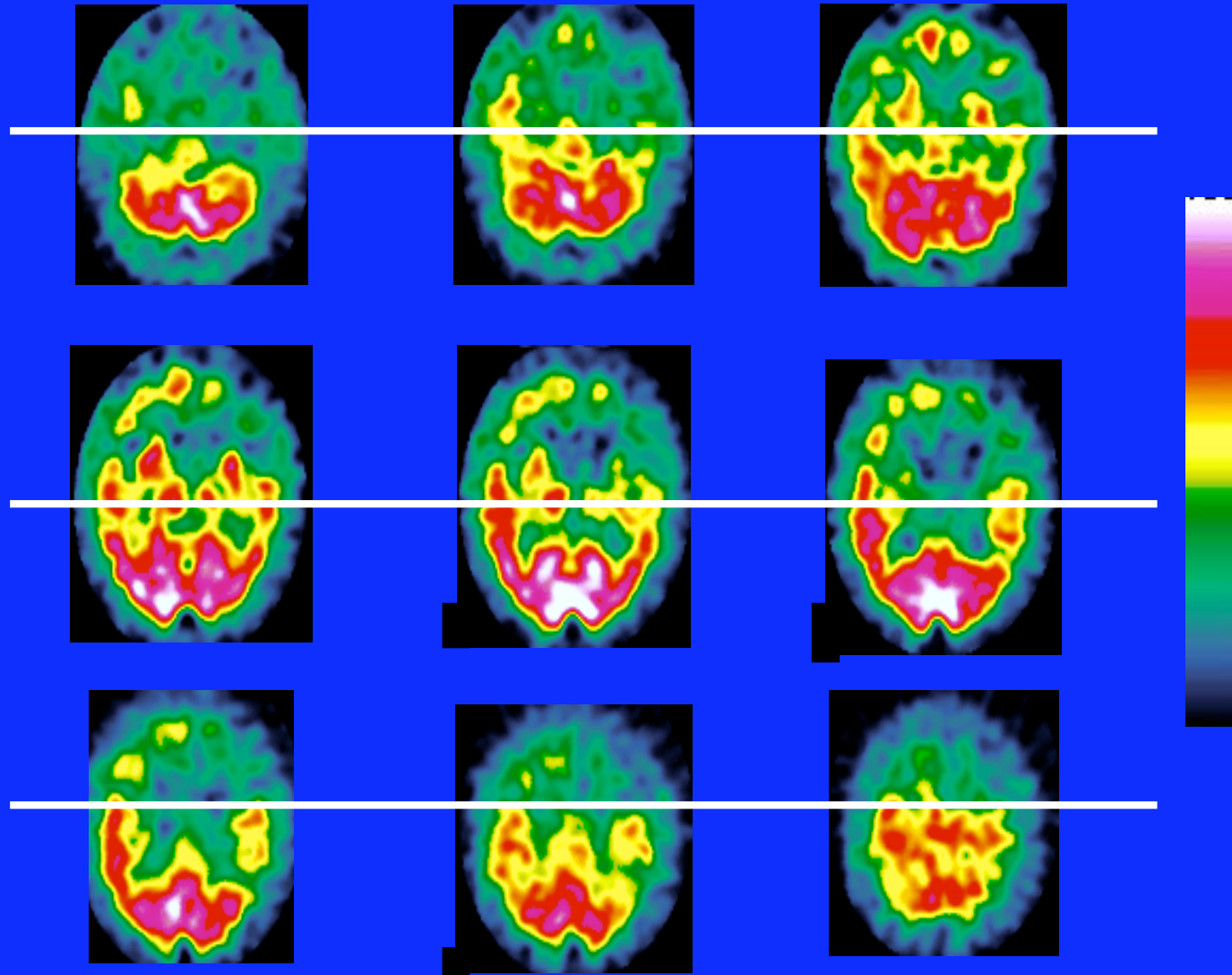
*FTD, 21, 3 years p.o., tau mutation*

# FTD: MRI (2)





# FTD: functional imaging (SPECT)

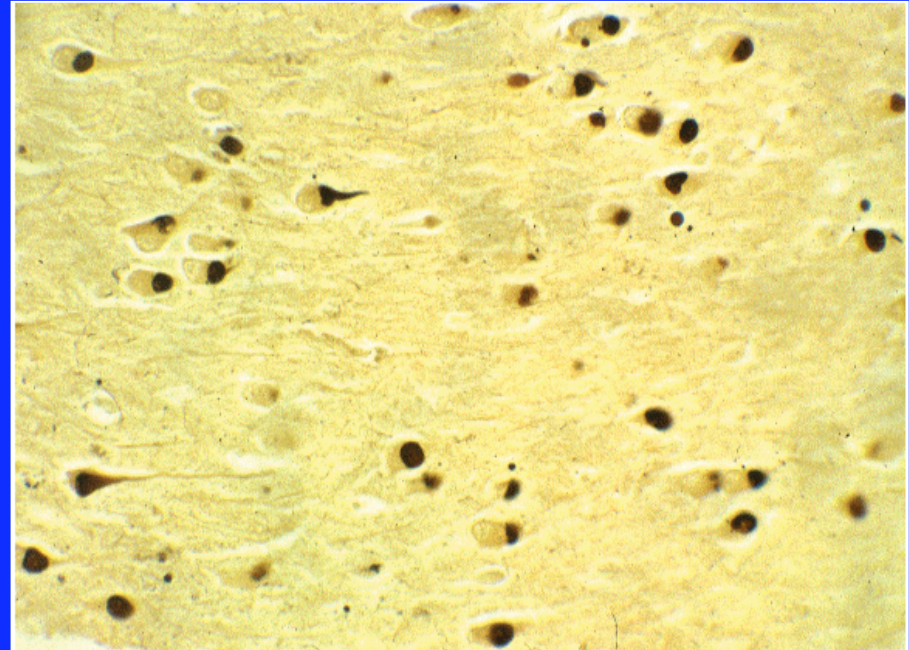


*Typical FTD, 57, 4 years p.o., L>R*

# FTD time course

- Usually begins between 50 – 65 yrs of age
- Slow onset with prominent change in personality or language
- Behavioral Changes: 2 poles more or less present
  - Disinhibition / Impulsiveness / Tactlessness / Impaired social judgment
  - Apathy / Depression/ blunted affect
- Memory, copying, and calculations are spared until mid-late stages of disease ( $\neq$  AD)
- Late : muteness, neurological signs
- Median Survival:  $6 \pm 1.1$  yrs (Neurology 2003;61:349-354)

# FTD pathology:



- Gross anatomy: focal atrophy
- Microscopy:
  - most often: nonspecific superficial cortical neuron loss (60%)
  - Pick's bodies with tauopathy (25%): composed of numerous tau fibrils (3R tau) arranged in a disorderly array (candle flamme aspect)
  - numerous other antibodies also stain Pick bodies (ubiquitin, alpha-synuclein...)
  - FTD + ALS (15%)

# FTD: genetic issues

- Frequent genetic component (up to >40% ?)
- Autosomal dominant inheritance (Chow et al, 1999)
- In some families mutation on Chromosome 17q21-22: early onset FTD with parkinsonism (20%?)
- most have mutations within the **microtubule associated protein tau gene** (MAPt)

## 2) Semantic Dementia

(Snowden 1989)

- Core diagnostic features: Insidious onset and gradual progression of a fluent language disorder related to a severe impairment of semantic memory.
- Semantic memory (Warrington 1975): component of long-term memory which contains the permanent representation of our knowledge about things in the world: facts, concepts and words. Culturally shared, acquired early in life.
- Affects fundamental aspects of language, memory and object recognition.

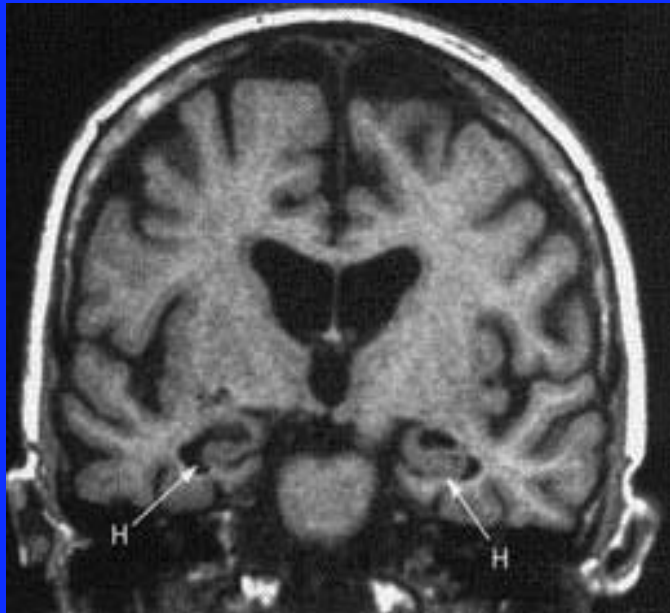
# Semantic Dementia (Snowden 1989)

- About 15 % of FTL D
- Progressive anomia, not an aphasia, but a loss of semantic memory.
- Contrast between *preserved fluency* and *impaired language comprehension*: “
- impaired: naming, word comprehension, object recognition and understanding of concepts.
- preserved: phonology and syntax (striking!)
- surface dyslexia: difficulty reading and spelling irregular words (normal for regular, even without comprehension)
- Possible agnosia or prosopagnosia

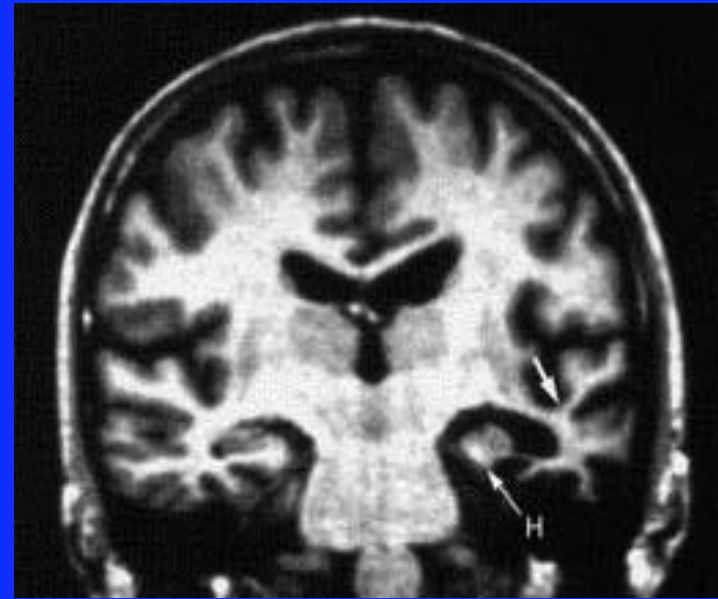
# SD Brain Imaging

- In most cases, selective damage to the inferolateral temporal gyri (inferior and middle)
- of one or both temporal lobes
- with sparing of the hippocampi, parahippocampal gyri, and subiculum.

# SD: MRI



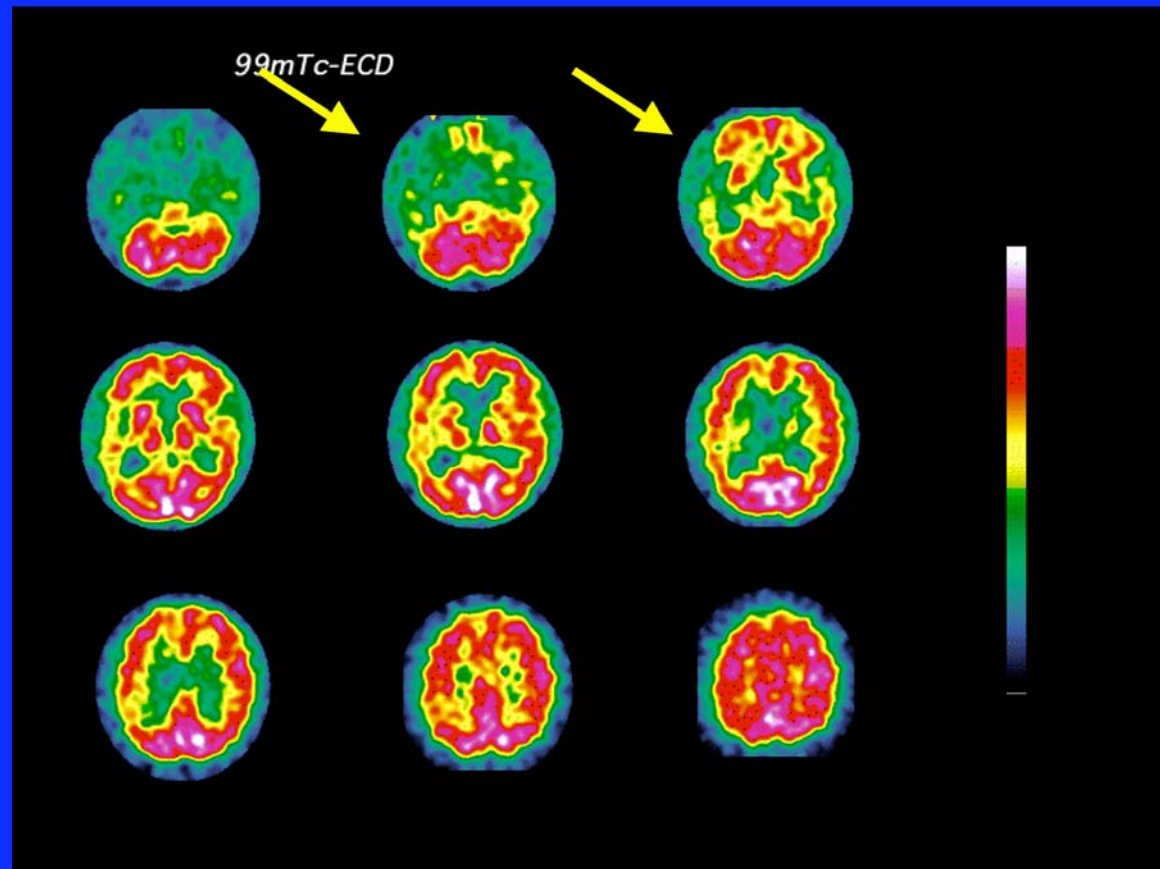
AD



SD



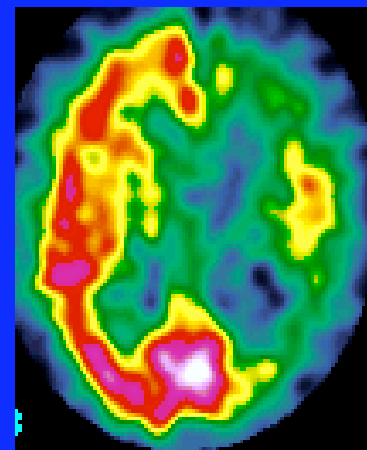
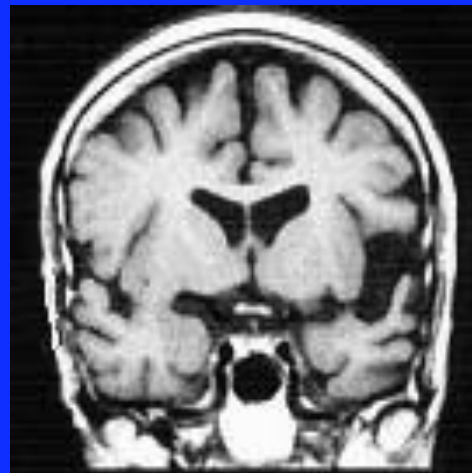
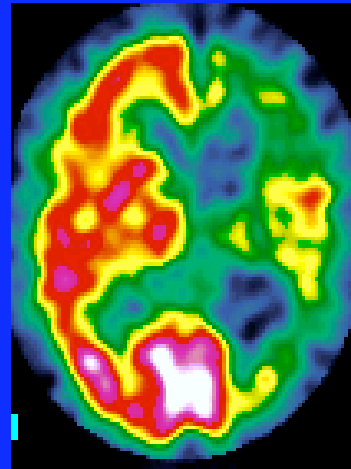
# SD: SPECT



# 3) Progressive Non-fluent Aphasia (PNFA)

- "a slowly progressing aphasic disorder without the additional intellectual and behavioral disturbances of dementia"
- progression of word-finding, object-naming, or word comprehension impairments, later syntax alteration
- Memory, judgment, executive function intact (within the initial 2 years of illness)
- Brain imaging (structural and/or functional): asymmetric abnormality predominantly affecting dominant (usually left) hemisphere

# PNFA: MRI & SPECT



68, 8 years p.o., left perisylvian hypometabolism

# PPA Pathology

- 60% : neuronal loss with gliosis lacking in distinctive histopathological features.
- 20% : Alzheimer's disease.
  - Some of these patients have an unusual perisylvian and temporal neocortical distribution of neurofibrillary tangles, which occasionally spares medial temporal lobe structures.
- Another 20% show the tau-positive, intracytoplasmic bodies of Pick's disease.

# **Related syndromes and overlaps:**

- **Dementias with motor neuron disease**
- **Striatal dementias: PSP, CBD**

# FTD + ALS

- No available criteria
- ALS dementia (Caselli et al, 1993)
- PLS dementia (Pringle, 1992)
- Rare forms: " rapidly progressive aphasic dementia " (Caselli, 1993)
- Association FTD + ALS
  - Dementia simultaneous with ALS (20 %)
  - Dementia follows ALS (30 %)
  - Dementia before ALS (50 %)

# Semiology ( Portet et col, 2001; Vercelletto et col, 2003)

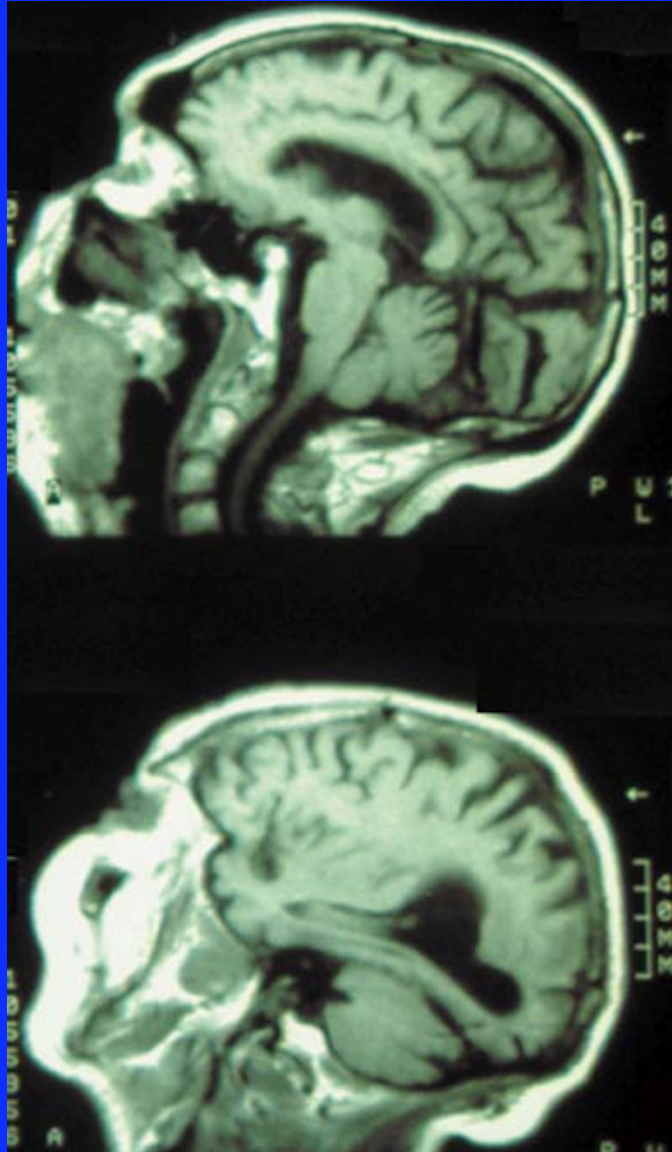
- Often severe language involvement
- Frequent dysarthria
- initial behavioral disturbances
- MRI: bilateral premotor cortex atrophy
- SPECT: bilateral frontal hypometabolism

# Posterior Cortical Atrophies

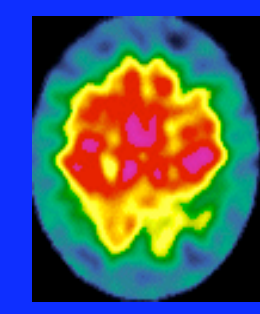
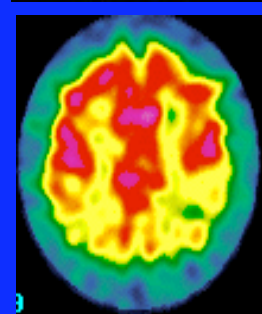
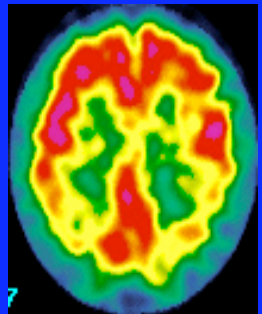
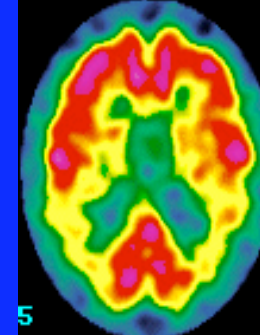
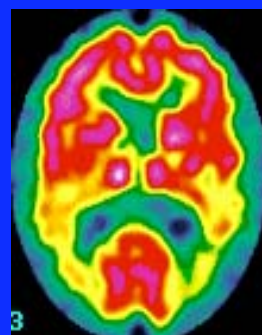
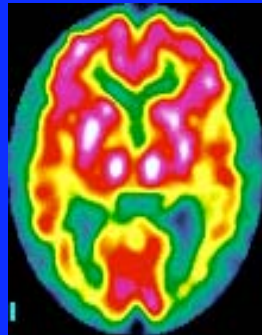
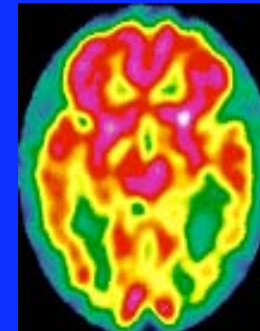
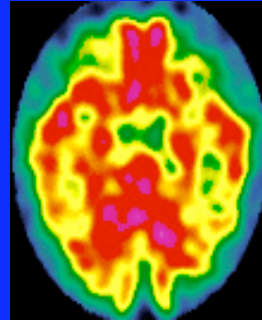
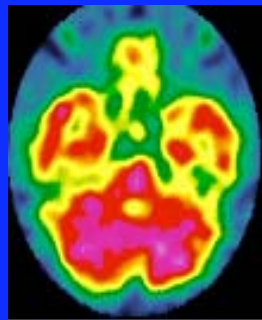
- **Very rare, stereotyped pattern (Benson, 1988)**
  - Variable visuospatial disturbances
  - Depending on degree of involvement of ventral/dorsal pathways
  - Alexia, simultagnosia (to see but not two see), visual agnosia, Balint, cortical blindness (Jarry et al, 1999)
  - Sometimes hallucinations/ delusions
- **MRI/SPECT:** bilateral, rather symmetric involvement of posterior areas (18,19,17± 7, 37)
- **DD:** sometimes difficult with LBD or atypical AD



# Benson: MRI



# LEC... PCA, 5 y P.O



**Démence de la Maladie de  
Parkinson - démence à corps  
de Lewy: des concepts en  
pleine discussion**

# ***Quels sont les cadres cliniques ?***

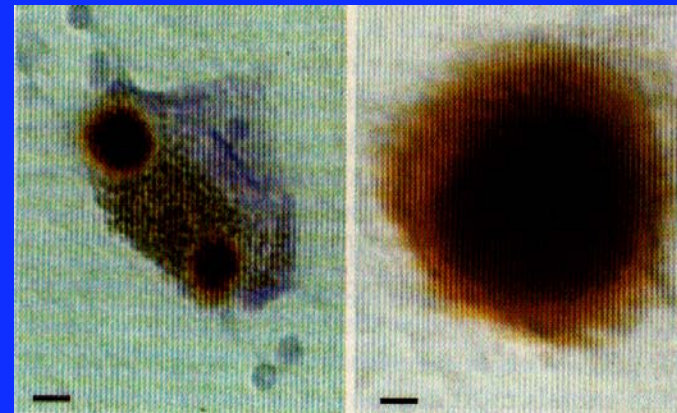
- **3 situations cliniques différentes**
  - **patient dément chez lequel on découvre ultérieurement un syndrome parkinsonien**
  - **patient avec une MP devenant dément**
  - **apparition simultanée d'une démence et d'un syndrome parkinsonien**

**les 2 dernières situations posent problème: démence du Parkinson (DP) versus Démence à corps de Lewy (DCL) ?**

# ***En théorie 2 cadres distincts:***

## ***1) démence à Corps de Lewy***

- Association précoce (< 2 ans ?)
  - un syndrome parkinsonien peu/pas dopa sensible
  - troubles cognitifs (souvent hippocampiques) avec fluctuations (attention et vigilance)
  - hallucination visuelles élaborées
  - sensibilité aux neuroleptiques
- *Critères (McKeith, 1996) spécifiques, peu sensibles*
- Lésions:
  - DCL pures: CL disséminés
  - MA $\nu$ DCL: CL+PS +DNF



## ***En théorie 2 cadres distincts: 2) la démence de la MP***

- **sd parkinsonien inaugural, dopa-sensible**
- **démence tardive (après 2 ans d'évolution) de type "sous-cortico-frontal" (atteinte des f. exécutives >> mémoire)**
- **signes inconstants: hallucinations peu élaborées et tardives; hypotension, troubles du sommeil (REM), dépression**
- **lésions: corps de Lewy , Locus niger et voie striato nigrique**

# ***En théorie 2 cadres distincts:***

## ***3) épidémiologie***

- **DCL: fréquence de 2 à 20% des démences. (2e cause des démences du sujet âgé)**
- **DP:**
  - **chiffres très variables: entre 0 à 80% (???) des MP développeraient une démence**
  - **étude de Leeds: démence chez 12.4% des patients de 50-59 ans et 68.7% si âge >80 ans**
  - **mais quelle démence?: démence spécifique ou démence autre (MA par exemple) chez un parkinsonien**

# ***En réalité il existe des cadres supplémentaires***

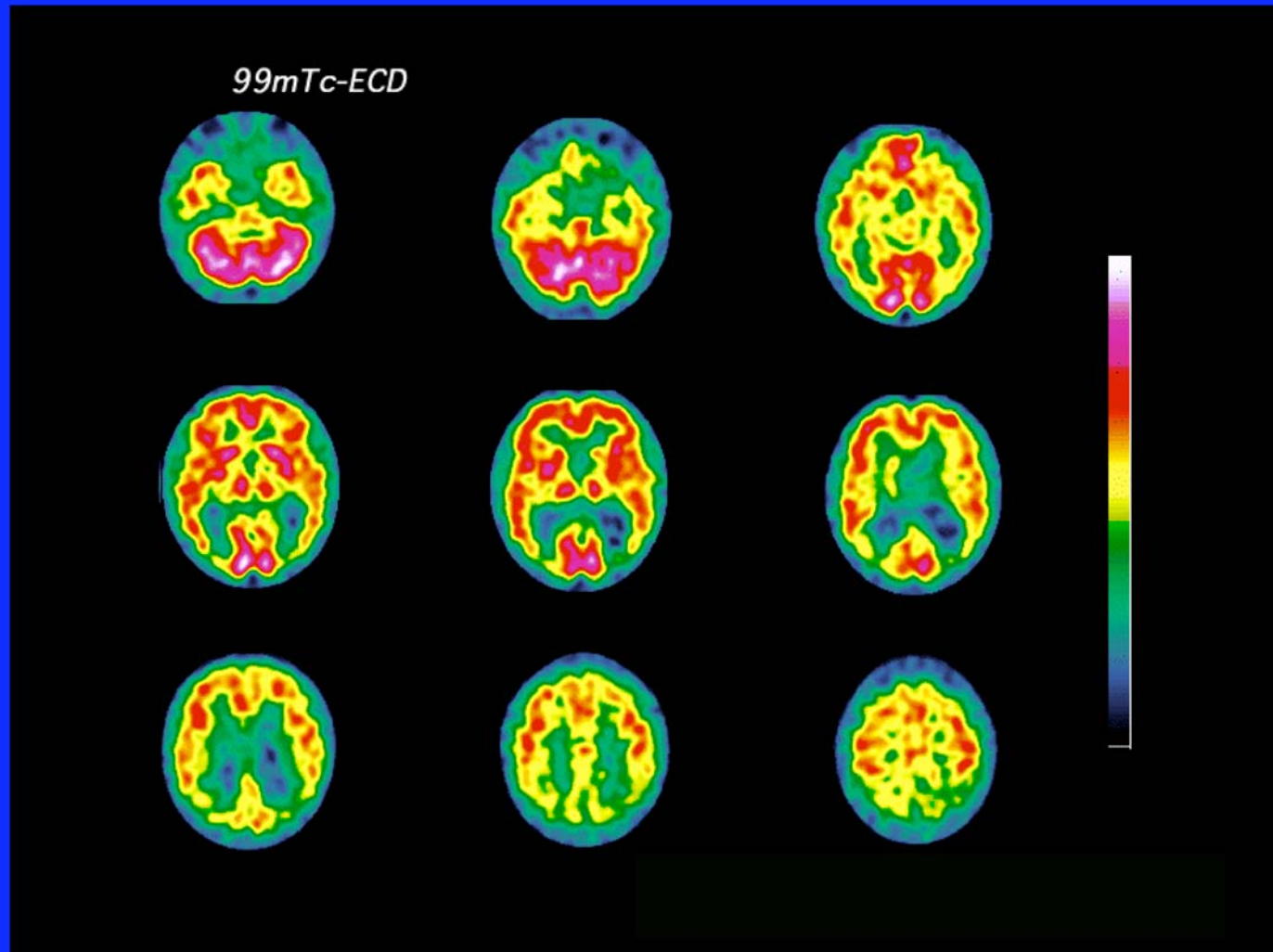
- **la MP ne protège pas de la MA: un patient parkinsonien peut développer une MA**
- **Quelles lixière avec la MA vDCL ?**
- **Certaines DCL n'ont pas de sd extrapyramidal,**
- **ou bien commencent après 2 ans ....?**
- **Certaines formes de DCB ou de DFT peuvent poser des problèmes diagnostiques**



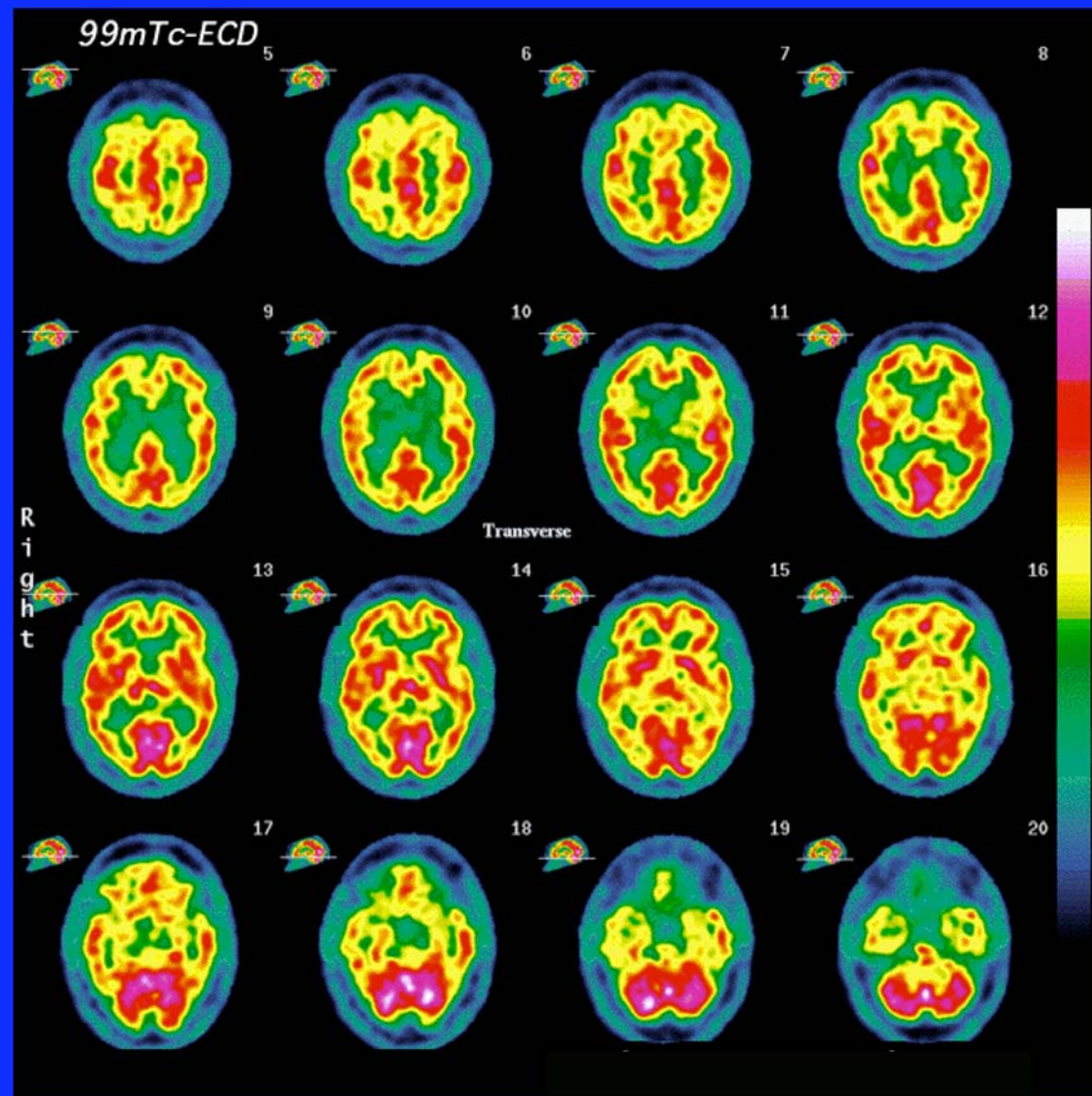
# Apport des examens complémentaires

- Imagerie IRM: rien
- Imagerie métabolique:
  - Temp: irrégulier (pattern postérieur)
  - Dat-SCAN: MA vs DCL uniquement
- Marqueurs du LCR: a-synucléine

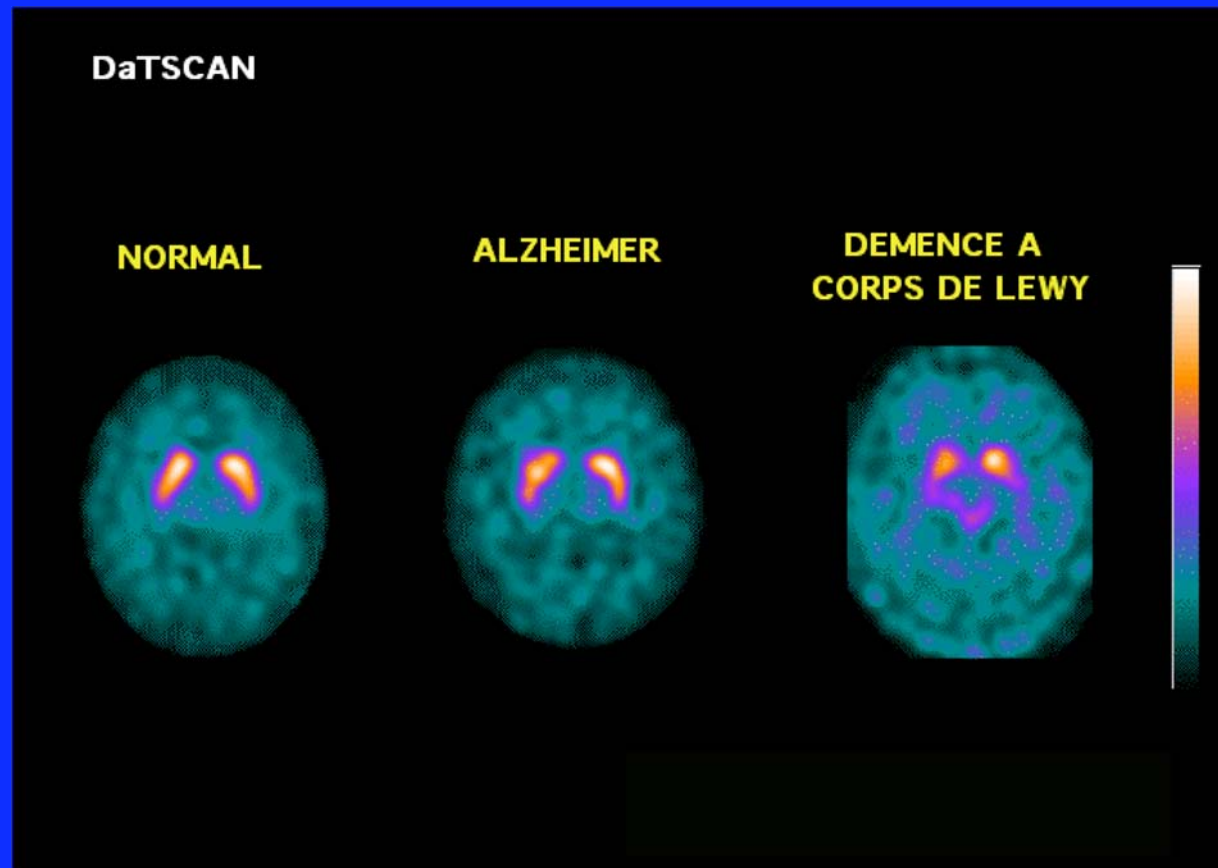
# DCL: hypoperfusion postérieure



# DCL: baisse de perfusion diffuse



# DAT scan: marquage noyaux gris



# Finalement ces distinctions semblent arbitraires

## Are Parkinson's Disease With Dementia and Dementia With Lewy Bodies the Same Entity?

Dag Aarsland, MD, PhD, C. G. Ballard, MD, MRCPsych, and Glenda Halliday, PhD

---

### ABSTRACT

The diagnosis of Parkinson's disease with dementia (PDD) or dementia with Lewy bodies (DLB) is based on an arbitrary distinction between the time of onset of motor and cognitive symptoms. These syndromes share many neurobiological similarities, but there are also differences. Deposition of beta-amyloid protein is more marked and more closely related to cognitive impairment in DLB than PDD, possibly contributing to dementia at onset. The relatively more severe executive impairment in DLB than PDD may relate to the loss of frontohippocampal projections in DLB. Visual hallucinations and delusions associate with more abundant Lewy body pathology in temporal cortex in DLB. The differential involvement of pathology in the striatum may account for the differences in parkinsonism. Longitudinal studies with neuropathological and neurochemical evaluations will be essential to enable more robust comparisons and determine pathological substrates contributing to the differences in cognitive, motor, and psychiatric symptoms. (*J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:137-145)

# ***Conclusions et impact thérapeutique***

- **les concepts de DCL et de DP sont encore trop incertains**
- **Des études longitudinales approfondies sont nécessaires (imagerie, LCR)**
- **Leur utilisation dans le cadre d'essais thérapeutiques est jugée trop incertaine par les agences qui n'ont à ce jour accordé aucune AMM spécifique**

# Dégénérescence corticobasale

# Corticobasal degeneration (CBD)

- First described in 1968 (Rebeiz et al), multiple phenotypes
- Pathology (Dickson, 1999):
  - Cortical frontoparietal atrophy
  - Astrocytic plaques & threads in both WM and GM
  - Neuronal loss in focal cortical regions & S Nigra
  - 4R tau inclusions in neurons and glia
- Epidemiology ?: CBD is underdiagnosed , prevalence could be 5 to 7/100 000



# CBD: common features (Litvan et al, 2000)

- age of presentation: 6th or 7th decade, **never before 45**
- Slowly developing association of
  - neurobehavioral features: peculiar limb apraxia, or cognitive impairment, often frontal like
  - movement disorder: asymmetric akinesia and rigidity, limb dystonia, focal stimulus-sensitive myoclonus
  - Other neurological signs: cortical sensory loss, supranuclear gaze palsy, pseudobulbar signs...
- Average duration: around 7 years

# CBD: clinical phenotypes (Litvan et al, 2000)

- Two main phenotypes (autopsy-confirmed CBD)
- "Lateralized" CBD
- "Dementia" phenotype
- Other phenotypes:
  - Progressive anarthria
  - Progressive apraxia
  - Progressive aphasia
  - Atypical parkinsonism
  - Any mixed form...

# CBD: the "lateralized" CBD

- the most common , in 50% a-c patients
- unilateral jerky (myoclonic), tremulous extremity
- akinetorigid syndrome (unresponsive to L-dopa)
- severe "motor" apraxic limb
- held in a fixed dystonic posture
- displaying "alien hand syndrome"
- Caveat: may be observed with PSP, DLB (Bergeron, 1998)

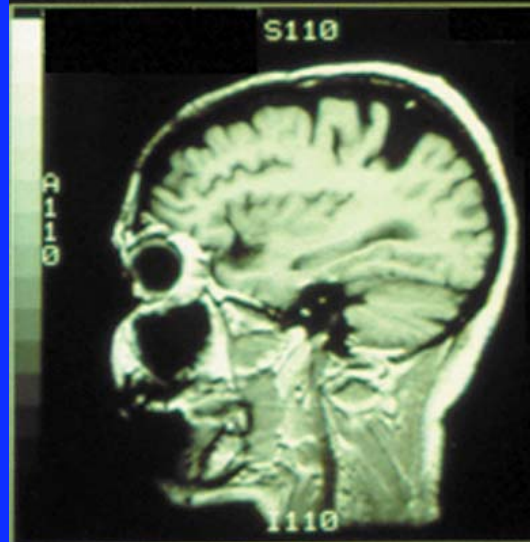
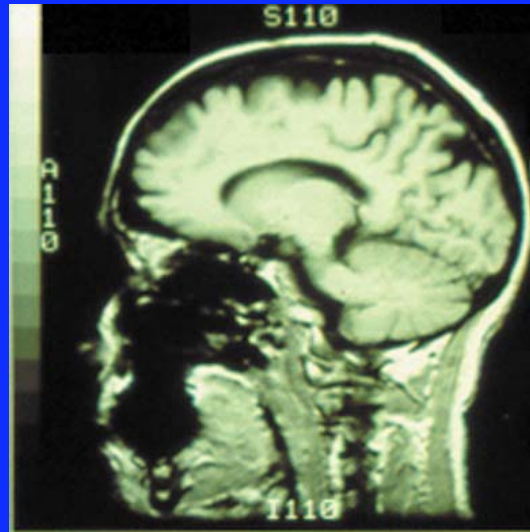
# CBD: "dementia" phenotype

- Many alternate presentations
  - frontal lobe-like syndrome
  - attentional deficits
  - spatial neglect
  - speech or language disturbances
  - slowness
  - memory disorders
- May be very difficult to discriminate from FTD or PSP

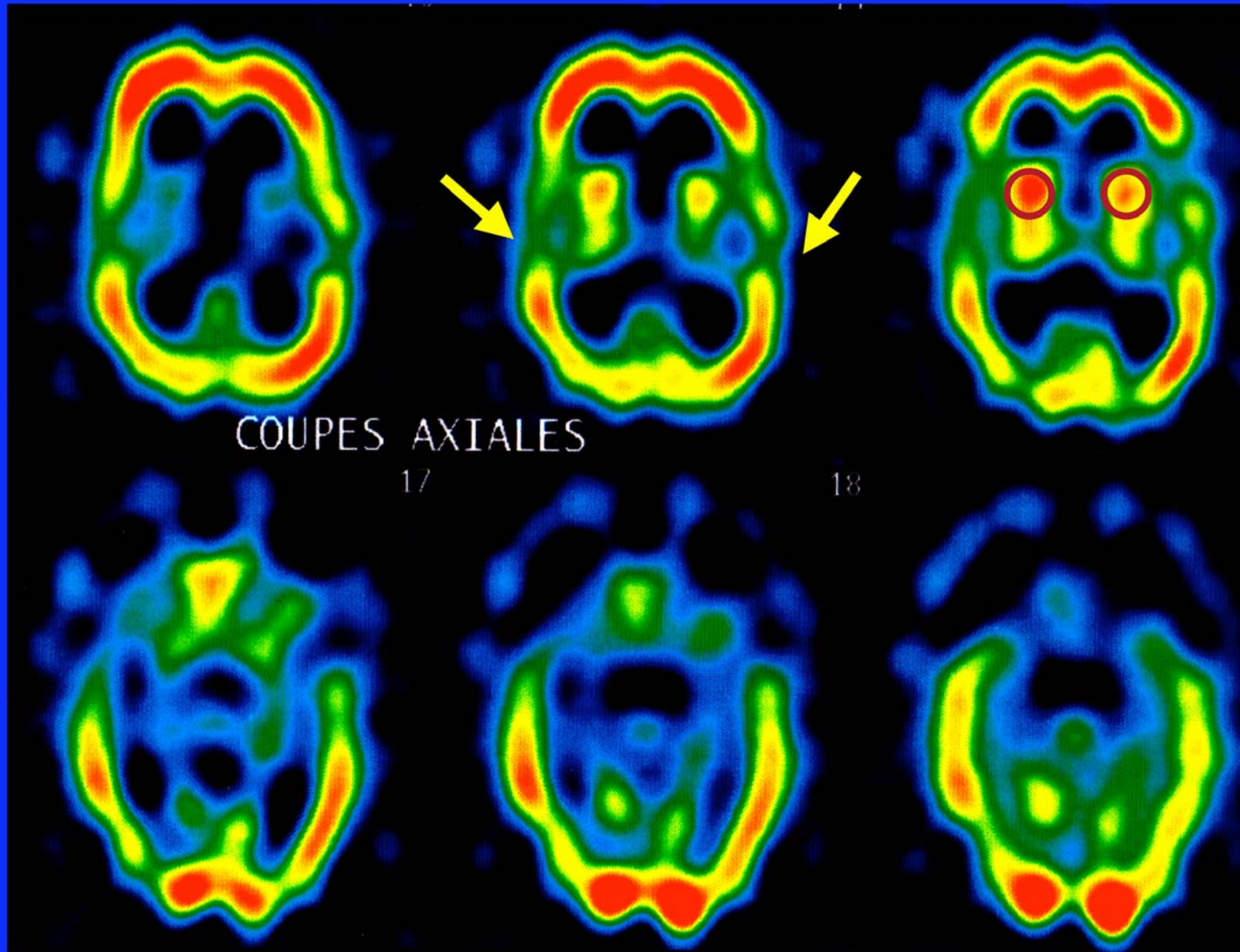
# CBD: other phenotypes

- Presentation as Progressive Aphasia (Frattali et al, 2000): often associated speech impairment and AEF disturbances
- Progressive Anarthria (Bakchine et al, 1997): association of speech apraxia, dysarthria and dysprosody with late frontal syndrome, severe operculo-insular involvement.
- Progressive apraxia: important parietal impairment on SPECT/MRI

**CBD: 52 y, progressive  
"agraphia", 4 y p.o.**



CBD, 54 y, 3.5 y p.o, bilateral apraxia R>L



# Démences à agents transmissibles non conventionnels

- le diagnostic de Maladie de Creutzfeldt Jakob
- la forme variante de MCJ



# Maladie de Creutzfeldt-Jakob

## *les formes cliniques*

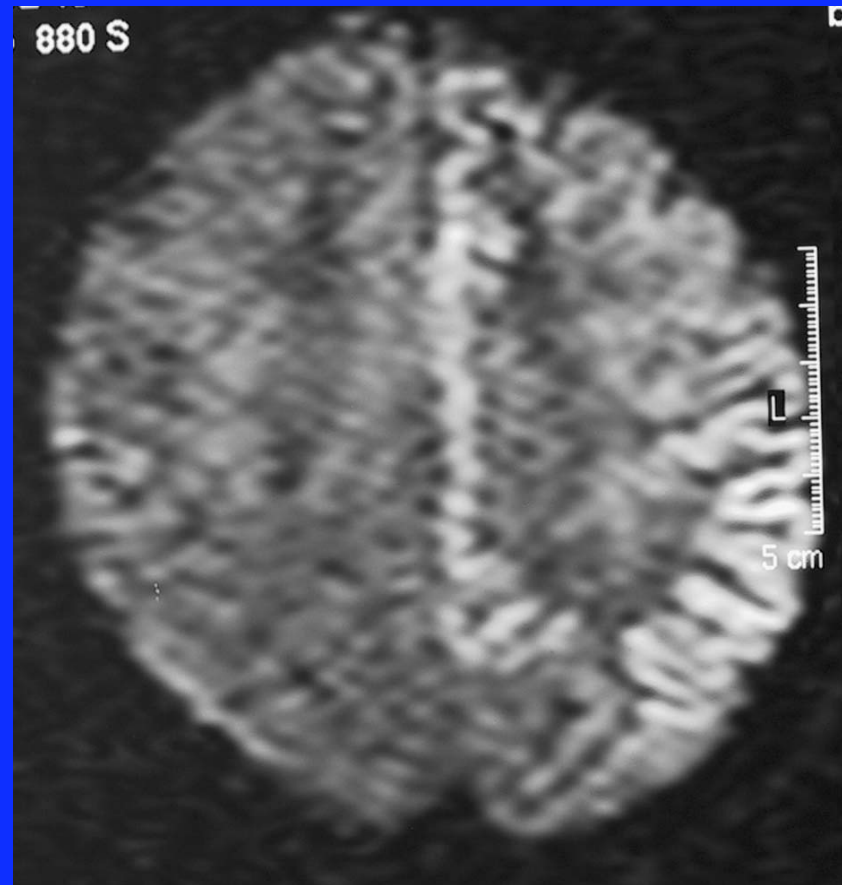
- Forme sporadique:
  - Moins d'un nouveau cas par million d'habitants
  - 80% début entre 50 et 70 ans
  - Évolution foudroyante: décès en 6 mois
  - Démence rapidement progressive avec signes neurologiques (tr de l'équilibre, syndrome cérébelleux, troubles neurovisuels, myoclonies). Anomalies EEG
- Forme du nouveau variant
  - Reliée infestation ESB
  - Bcp plus rare: une centaine de cas
  - Sujets jeunes
  - Début psychiatrique et évolution plus longue

# Maladie de Creutzfeldt-Jakob

## *apport des techniques IRM*

- séquences classiques (T1/2) peu contributives
- intérêt de séquences particulières:
  - FLAIR (Cambier et al, AAN, P02.019) : hypersignaux corticaux et noyaux gris
  - gradient de diffusion (Mittal et al, AAN, P06.030) anomalies plus précoces du cortex et des noyaux gris (noyau caudé et putamen)
- démonstration sur MCJ très asymétriques: excellente corrélation IRM avec clinique /EEG

# IRM- diffusion



# IRM-FLAIR

