



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mémoire

Les pathologies démentielles avant 65 ans. Expérience de la file active d'une consultation mémoire neurologique

Diagnostic profile of young-onset dementia before 65 years. Experience of a French Memory Referral Center

B. Croisile *, A. Tedesco, É. Bernard, S. Gavant, G. Minssieux-Catrix, H. Mollion

Service de neuropsychologie, centre mémoire de ressources et de recherche de Lyon, hôpital neurologique, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 2 mai 2011

Reçu sous la forme révisée le

1 septembre 2011

Accepté le 14 septembre 2011

Disponible sur Internet le

21 novembre 2011

Mots clés :

Maladie d'Alzheimer

Démences

Démences précoces

Démences frontotemporales

Atrophie corticale postérieure

Keywords:

Alzheimer's disease

Dementia

Early-onset dementia

Frontotemporal dementia

Young-onset dementia

Posterior cortical atrophy

RÉSUMÉ

Objectif. – L'objectif était d'analyser les caractéristiques démographiques et étiologiques de patients ayant débuté une pathologie démentielle avant l'âge de 65 ans.

Méthodes. – L'étude a concerné 746 patients de la file active 2008 d'une consultation mémoire (CM) neurologique du centre mémoire de ressource et de recherche (CMRR) de Lyon. Les démences précoces correspondaient aux patients dont les symptômes cognitifs ou comportementaux étaient apparus avant 65 ans. Les diagnostics étiologiques des démences étaient portés selon les critères cliniques internationaux habituels.

Résultats. – Sur une file active de 746 patients atteints d'une pathologie démentielle (300 hommes, 446 femmes), 91 patients (12,2 %) avaient débuté avant 65 ans (36,5 à 65 ans) et 655 patients après 65 ans (66 à 92 ans). Les étiologies des 91 cas précoces étaient : Mild Cognitive Impairment (18,7 %), maladie d'Alzheimer (MA) (14,3 %), démences frontotemporales (14,3 %), atrophie corticale postérieure (14,3 %), aphasies progressives (11,0 %), démences à corps de Lewy (9,9 %), démences sémantiques (8,8 %), autres démences (3,3 %), démences vasculaires (2,2 %), démences indéterminées (2,2 %), MA avec composante cérébrovasculaire (1,1 %). La MA constituait 57,4 % des démences ayant débuté après 65 ans. L'atrophie corticale postérieure avait la plus grande proportion de cas avant 65 ans (68,4 %). Les consultations de recours concernaient 50,5 % des cas précoces mais 12,7 % des cas tardifs ($p < 0,0001$).

Conclusion. – Dans une CM neurologique de CMRR, les démences précoces représentaient quatre fois plus de patients que les chiffres estimés en population générale. Les caractéristiques de notre CM expliquent la sur-représentation de démences rares telles que les aphasies progressives primaires (5,2 % de la file active), les démences sémantiques (3,6 %) et les atrophies corticales postérieures (2,5 %).

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bernard.croisile@wanadoo.fr (B. Croisile).

0035-3787/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2011.09.003

A B S T R A C T

Objective. – The aim of the study was to compare the profiles of patients with young (age ≤ 65 years) and late (age > 65 years) onset of dementia in a memory clinic of a Memory Referral Center in Lyons (France), for the year 2008.

Methods. – A total of 746 demented patients were evaluated using clinical, neuropsychological and imaging information. For each patient, diagnoses of the dementing disorder used clinical criteria at the first visit. We examined the distribution of patients diagnosis and differences in sex and education between the young-onset dementia (YOD) and the late-onset dementia (LOD) groups.

Results. – From a total of 746 registered demented patients (300 men, 446 women), there were 91 patients (12.2%) with YOD (from 36.5 to 65 years) and 655 patients with LOD (from 66 to 92 years). Among the 91 YOD patients, the most frequent causes were Mild Cognitive Impairment (MCI) (18.7%), then Alzheimer's disease (AD), frontotemporal dementia and posterior cortical atrophy (14.3% each), followed by progressive aphasia (11.0%), dementia with Lewy bodies (DLB) (9.9%), semantic dementia (8.8%), other causes (3.3%), vascular dementia (2.2%), undetermined dementia (2.2%), AD + cerebrovascular disease (1.1%). Among the 655 LOD patients, AD was the most frequent cause of dementia (57.4%). Referred cases by a specialist doctor were 50.5% in the YOD group and 12.7% in the LOD group ($P < 0.0001$). In the ACP group, 68.4% patients began before 65 years.

Conclusion. – The number of YOD in our memory clinic was four-fold the number of expected patients in France. The characteristics of the Referral Center explain the high frequency of rare dementia such as progressive aphasia (5.2% of overall number), semantic dementia (3.6%) and posterior cortical atrophy (2.5%).

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Sur les 44 mesures du Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008–2012, deux priorités (mesures 18 et 19) concernent la prise en charge des malades jeunes présentant une maladie d'Alzheimer (MA) ou un syndrome apparenté. Leurs problèmes diagnostiques et thérapeutiques diffèrent en effet de ceux des patients plus âgés (Hannequin et al., 2009 ; Thomas-Antérion et al., 2009). Les démences précoces sont rares, leur diagnostic est retardé en raison de tableaux cognitifs et comportementaux moins repérables que le trouble de mémoire de la MA (Mendez, 2006). Par ailleurs, en deçà de 60 ans, ces patients sont encore en activité professionnelle et ils n'accèdent pas aux aides financières ni aux structures d'hébergement réservées aux plus de 60 ans. Au titre de la mesure 19 du Plan Alzheimer, un Centre national de référence pour les formes jeunes de MA a été labellisé en mars 2009, il est coordonné par le centre mémoire de ressources et de recherche (CMRR) de Lille-Bailleul, et inclus les deux CMRR de Rouen et Île-de-France Pitié-Salpêtrière. Ce centre multi-sites coordonne les études génétiques, épidémiologiques et médicosociales propres aux sujets atteints d'une MA avant l'âge de 60 ans.

La connaissance des caractéristiques épidémiologiques et étiologiques des démences précoces est importante pour l'élaboration et la mise en place des plans d'aides médicales et sociales destinées aux patients et à leur famille, ainsi que pour l'orientation des axes de recherche. En France, à partir d'une population de 400 000 habitants, la prévalence de la MA dans la tranche d'âge de 40 à 60 ans a été estimée à 41,2 pour 100 000 personnes, dont 13 % de formes héréditaires

autosomiques dominantes (Campion et al., 1999). L'étude PAQUID renseigne sur la prévalence et l'incidence des démences à partir d'un échantillon de 4500 personnes issues de deux départements (Ramaroson et al., 2003). L'extrapolation des données bordelaises aux chiffres de l'INSEE pour 2004 a permis à l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) d'estimer le nombre de patients déments en France métropolitaine à 856 662 personnes de 65 ans et plus (Gallez, 2005). Parce qu'elle a débuté en 1988 et qu'elle a inclus uniquement des patients de plus de 65 ans, l'étude PAQUID ne donne actuellement de chiffres objectifs qu'au-delà de 75 ans. Pour estimer les pathologies démentielles survenant avant 65 ans en France, le rapport de l'OPEPS s'est basé sur l'extrapolation des données européennes. En 1991, le groupe EURODEM qui réunit les données de différentes cohortes européennes, estimait la prévalence des démences entre 60 et 64 ans à 0,5 % chez les femmes et 1,6 % chez les hommes, et avant 60 ans à 0,1 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes (Hofman et al., 1991). Rapportées à la France, ces données suggéraient qu'en 2004, 32 000 personnes de moins de 65 ans avaient une démence, ce qui représentait 3,6 % du total estimé de patients en France métropolitaine (Gallez, 2005). Ce pourcentage est identique à celui des données du régime général de l'Assurance Maladie : en 2009, 8521 personnes de moins de 65 ans bénéficiaient d'un protocole « affection de longue durée » ALD 15 pour une MA ou apparentée, ce qui représentait 3,5 % des 241 882 personnes bénéficiant de cette ALD 15 tous âges confondus (Assurance maladie, 2009). La Banque Nationale Alzheimer (BNA) qui recueille les Corpus d'information minimum Alzheimer (CIMA) de l'activité des consultations spécialisées françaises a indiqué pour 2010 que, sur 32 871 patients avec MA, 1000 (3,04 %) avaient moins de

65 ans, mais, dans les CMRR, la proportion de MA de moins de 65 ans était plus élevée à 6,6 % (Banque Nationale Alzheimer, 2011). Les données du Nord-Pas-de-Calais ont récemment montré que sur les 13 230 déments de leur file active 2010, 7,9 % avaient débuté leur démence avant 65 ans, et 4,1 % avaient moins de 65 ans au moment de l'enquête (<http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr>¹). Ces données lilloises indiquent une prévalence de 81 pour 100 000 habitants, ce qui permet d'estimer à 17 153 [IC95 % : 17 023–17 285] le nombre de cas ayant débuté avant 65 ans en France métropolitaine, avec un total de 5000 patients déments ayant actuellement moins de 60 ans.

L'analyse de la littérature sur les démences du sujet jeune est malaisée car elle est hétérogène à quatre niveaux : l'âge seuil, la définition du seuil, les critères diagnostiques, les méthodologies de recrutement. L'âge seuil retenu est le plus souvent 65 ans, mais parfois 60 ans (Vraamark Elberling et al., 2002 ; cf. <http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr>), voire 45 ans (Kelley et al., 2008) : ces seuils, sans aucune signification physiologique, ont été choisis en fonction de l'âge de la retraite (Rossor et al., 2010) ou d'octroi des prestations sociales comme c'est le cas en France. Le seuil de 65 ans est parfois inclus dans la borne supérieure des démences précoces (65 ans et moins) mais parfois dans la borne inférieure des démences tardives (65 ans et plus). Dans certains travaux, le seuil correspond à l'âge du début de la démence, selon un entourage qui a pu soit surestimer des difficultés banales, soit négliger les symptômes initiaux d'une pathologie démentielle atypique. Pour d'autres travaux, le seuil correspond à l'âge au moment du diagnostic ou de l'enquête épidémiologique, ce qui exclut les patients ayant réellement débuté leur maladie avant 65 ans. Les méthodologies de diagnostics sont disparates puisqu'elles reposent sur des dossiers médicaux ou des questionnaires sociaux, ou qu'elles concernent des services de neurologie, de gériatrie ou de psychiatrie dont les recrutements diffèrent. En outre, les modifications des critères diagnostiques et l'apparition de nouvelles démences ne permettent pas de comparer les études entre elles.

Enfin, les méthodologies épidémiologiques de recrutement sont également hétérogènes : études sur des populations (de 300 000 à trois millions de personnes) ou registres d'une consultation mémoire, chiffres annuels ou file active ou patients consécutifs sur une courte période. Des enquêtes au sein d'une zone géographique donnée ou des études exhaustives de registres régionaux ou hospitaliers ont mesuré l'incidence et la prévalence des démences précoces ainsi que leur distribution étiologique (Campion et al., 1999 ; Harvey et al., 2003 ; Ikejima et al., 2009 ; McGonigal et al., 1993 ; Mercy et al., 2008 ; Newens et al., 1993 ; Ott et al., 1998 ; Panegyres et Frencham, 2007 ; Treves et al., 1986). La prévalence des démences ou des MA avant 65 ans est ainsi estimée entre 34,6 et 81 patients pour 100 000 personnes, et à partir de 35 ans, on peut considérer que la prévalence double tous les cinq ans (Campion et al., 1999 ; Harvey et al., 2003 ; Ikejima et al., 2009 ; McGonigal et al., 1993 ; Newens et al., 1993 ; Ratnavalli et al., 2002). L'enquête de Harvey et al. (2003) sur quatre quartiers londoniens a montré que si la prévalence

des démences débutant entre 30 et 65 ans était de 54 pour 100 000 (95 % CI 45–64), elle était de 98 pour 100 000 (81–118) entre 45 et 65 ans. Méthodologiquement hétérogènes, cinq études ont montré que l'incidence doublait tous les cinq ans à partir de 50 ans, et qu'en moyenne 7,2 à 13,4 nouveaux cas de démences survenaient chaque année pour 100 000 habitants entre 40 et 65 ans (Garre-Olmo et al., 2010 ; Knopman et al., 2004 ; McGonigal et al., 1993 ; Mercy et al., 2008 ; Newens et al., 1993). Quant à la MA, son incidence annuelle pour 100 000 personnes avant 65 ans varie de 1,6 (McGonigal et al., 1993) à 4,2 (Mercy et al., 2008). Les données épidémiologiques sont rarement issues de consultations mémoire (Garre-Olmo et al., 2010 ; McMurtray et al., 2006 ; Shinagawa et al., 2007 ; Vraamark Elberling et al., 2002 ; Yokota et al., 2005) ou d'un centre de recours au sens où on les conçoit en France (Papageorgiou et al., 2009 ; Picard et al., 2011 ; Ratnavalli et al., 2002) : pour les raisons méthodologiques évoquées, la proportion de démences précoces varie considérablement, de 6,9 % (Garre-Olmo et al., 2010) à 44 % (Papageorgiou et al., 2009). Les modalités d'âges et de recrutement modifient la distribution étiologique des démences : c'est ainsi que les démences avant 35 ans sont principalement métaboliques, infectieuses, inflammatoires et vasculaires génétiques (CADASIL, vascularites), ce qui les rapproche des pathologies de l'enfant et de l'adolescent, alors que les étiologies dégénératives et vasculaires prédominent à partir de 35–45 ans (Hannequin et al., 2009 ; Kelley et al., 2008). Dans une population essentiellement masculine de 948 vétérans américains, les démences liées à un traumatisme crânien, au VIH et à l'alcoolisme sont très fréquentes (McMurtray et al., 2006). En France, les démences débutant avant 40 ans sont rarement vues en consultation mémoire, mais dans les services de neurologie ou de médecine interne dont les données échappent totalement à la BNA.

Il est important d'appréhender la réalité de prise en charge des démences précoces dans les consultations mémoire et les CMRR dont c'est la vocation. Nous rapportons l'expérience de notre consultation mémoire neurologique, participant au fonctionnement du CMRR de Lyon. À partir de la file active de l'année 2008, nous avons identifié les patients ayant débuté une démence avant 65 ans afin de comparer leurs caractéristiques démographiques et étiologiques avec celles des patients ayant une démence tardive.

2. Méthodes

La file active annuelle est définie comme l'ensemble des patients vus au moins une fois pendant l'année par un médecin, quels que soient le nombre et la durée des prises en charge. La file active est donc le nombre total de patients pris en charge, aussi bien les nouveaux patients de l'année en cours que les patients suivis cette année là depuis un diagnostic porté les années précédentes. Parmi les patients ayant une pathologie démentielle, nous avons identifié ceux dont les premiers symptômes cognitifs ou comportementaux étaient apparus avant l'âge de 65 ans inclus. Bien que le rapport de l'OPEPS qualifie de précoce une démence dont le début se situe à 64 ans ou avant, et que le Centre national de référence pour les maladies jeunes ait choisi un seuil de 60 ans,

¹ <http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr>. Colloque national Hébergement malades jeunes. Lille, 16 mai 2011.

**Tableau 1 – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec démence précoce (ayant débuté avant 65 ans) ou tardive (ayant débuté après 66 ans).
Demographic and clinical characteristics of early-onset dementia (EOD) patients (onset before 65 years) and late-onset dementia (LOD) patients.**

	Démences ayant débuté avant 65 ans	démences ayant débuté après 65 ans	Valeur de p (test de Student ou Chi ²)
n	91	655	
Âge de début	57,7 ± 6,3	76,9 ± 5,4	t = 991,1 ; p < 0,001
Âge au moment du diagnostic	61,9 ± 5,5	79,6 ± 5,3	t = 890,0 ; p < 0,001
Genre (Hommes/Femmes)	44/47	256/399	Chi ² = 2,85 ; p = 0,09
Niveau éducatif (I/II/III/IV)	14/13/35/29	119/189/198/149	Chi ² = 11,1 ; p = 0,01
Nombre de consultations de recours	46	83	Chi ² = 80,2 ; p < 0,0001
Moyennes (± déviation standard) de l'âge de début et de l'âge au moment du diagnostic. Les niveaux éducatifs sont en quatre groupes : I : inférieur au certificat d'études ; II : égal au certificat d'études ; III : brevet ou CAP ; IV : baccalauréat ou études supérieures. Years of onset or at the diagnosis are means ± standard deviation. Distribution of education is in quatre levels from I (less educated) to IV (university).			

nous avons suivi les critères du *DSM-IV-TR* (1996) et de *Rossor et al.* (2010) en prenant comme limite des sujets précoces un âge de début à 65 ans ou moins.

Le diagnostic étiologique de chaque démence a été porté en respectant les critères cliniques habituels de la littérature. Les patients avec MA remplissaient les critères NINCDS-ADRDA de MA probable (*McKhann et al.*, 1984). Les critères de Lund et Manchester ont été utilisés pour la forme comportementale des démences frontotemporales (DFT) et pour les démences sémantiques (*Neary et al.*, 1998), ceux de *McKeith et al.* (2005) pour la démence à corps de Lewy (DCL), ceux de *Gorno-Tempini et al.* (2004) pour les aphasies progressives (aussi bien non fluentes que logopéniques) et ceux de *Benson et al.* (1988) et *Renner et al.* (2004) pour l'atrophie cérébrale postérieure (ACP). Les démences vasculaires (DVA) répondaient aux critères NINDS-AIREN de *Román et al.* (1993). Les patients Alzheimer avec composante cérébrovasculaire associaient des critères de MA (syndrome amnésique hippocampique avec atrophie temporale interne) et une leucoencéphalopathie vasculaire sévère à l'imagerie cérébrale. La catégorie « Autres démences » correspondait à des démences peu représentées dans notre activité. Enfin, la catégorie « Démences indéterminées » réunissait les patients au diagnostic incertain lors de la consultation. Les patients ayant un Mild Cognitive Impairment (MCI) ont été retenus (*Petersen et al.*, 1999) : au même titre que les APP ou les ACP, ils ne sont pas au stade clinique de démence mais la plupart correspondent aux critères de recherche de la MA prodromale (*Dubois et al.*, 2007).

Comme pour les autres travaux de la littérature, notre catégorisation étiologique a été purement clinique (phénotypique), c'est-à-dire symptomatique et syndromique. La pratique du dosage des biomarqueurs de la MA dans le LCR permettra à l'avenir une répartition étiopathogénique. Affinant les nouveaux critères de la MA (*Dubois et al.*, 2010 ; *McKhann et al.*, 2011), cette démarche biologique n'est toutefois valide que pour la MA, elle n'existe pas pour les autres maladies neuropathologiques faute de moyens biologiques adaptés à leur diagnostic in vivo.

L'analyse statistique des données a été faite avec le logiciel Statistica. Des tests t de Student ont comparé les moyennes d'âges et des tests du Chi² ont comparé les variables catégorielles (genre, niveau socio-éducatif, recours, groupes

étiologiques). Le seuil de signification de 0,05 a été adopté pour toutes les analyses. Aucune analyse n'a été faite lorsque les échantillons étaient de trop petite taille.

3. Résultats

3.1. Données démographiques

En 2008, sur les 882 patients de la file active de notre consultation mémoire, 746 (84,6 %) étaient atteints d'une pathologie démentielle (*Tableau 1*). Il s'agissait de 300 hommes et 446 femmes (59,8 %), et 384 (51,5 %) étaient venus pour une première consultation. Parmi les 746 patients de la file active, 91 (12,2 %) avaient débuté leur démence avant 65 ans (de 36,5 à 65 ans) et 655 (87,8 %) après 65 ans (de 66 à 92 ans).

Chez les patients avec démences précoces, la répartition par classe d'âge de début était de 11 patients (12,1 %) entre 36,5 et 50 ans, 20 (22,0 %) entre 51 et 55 ans, 23 (25,3 %) entre 56 et 60 ans, et 37 (40,6 %) entre 61 et 65 ans. Sans que cela soit significatif (p = 0,09), les femmes représentaient 51,6 % des démences précoces et 60,9 % des démences tardives. Les patients jeunes avaient un niveau d'études plus élevé que les patients plus âgés (p = 0,01) : en effet, 15,4 % des patients ayant débuté avant 65 ans avaient un niveau d'étude inférieur au certificat d'études (18,2 % chez ceux ayant débuté après 65 ans) alors que 31,9 % possédaient le baccalauréat ou un niveau d'études supérieures (22,7 % après 65 ans).

Un avis d'expertise par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre, psychiatre) au sein du CMRR ou d'une consultation mémoire locale ou régionale avait été demandé pour 129 (17,3 %) des 746 patients de la file active : 35,7 % de ces recours concernaient des sujets jeunes (46 patients), mais 50,5 % des patients ayant débuté avant 65 ans étaient venus pour une consultation de recours contre seulement 12,7 % des démences tardives (p < 0,0001).

3.2. Répartition des diagnostics étiologiques

Le *Tableau 2* indique la distribution étiologique des pathologies démentielles pour la totalité de la file active et dans chacun des deux groupes d'âge de début. Sur l'ensemble de la

Tableau 2 – Pourcentages des étiologies des pathologies démentielles dans le groupe des démences précoces (avant 65 ans), celui des démences tardives (après 65 ans) et pour la file active totale.
Distribution of causes of dementia by early onset (age at onset \leq 65 years; $n = 91$), late-onset (age at onset $>$ 65 years; $n = 655$), and entire ($n = 746$) groups. Percentages are those within each group of age of onset (before 65 years, after 65 years or entire group).

Étiologies des pathologies démentielles	Début avant 65 ans		Début après 65 ans		Total de la file active	
	n	%	n	%	n	%
Maladie d'Alzheimer	13	14,3	376	57,4	389	52,1
Alzheimer avec composante cérébrovasculaire	1	1,1	27	4,1	28	3,8
Démences vasculaires	2	2,2	5	0,8	7	0,9
Démences frontotemporales	13	14,3	19	2,9	32	4,3
Démences à corps de Lewy	9	9,9	53	8,1	62	8,3
Aphasies progressives	10	11,0	29	4,4	39	5,2
Démences sémantiques	8	8,8	19	2,9	27	3,6
Atrophie corticale postérieure	13	14,3	6	0,9	19	2,5
Autres démences	3	3,3	9	1,4	12	1,6
Démences indéterminées	2	2,2	11	1,7	13	1,7
Mild Cognitive Impairment	17	18,7	101	15,4	118	15,8
Total	91	100	655	100	746	100

Les 91 cas de démences du sujet jeune concernent 12,2 % de la file active.
 Early-onset dementia represented 12.2 % of the total.

file active, la MA représentait 52,1 % des patients, suivie des MCI (15,8 %), des DCL (8,3 %), des aphasies progressives (5,2 %) et des DFT (4,3 %).

Avant 65 ans, les MCI représentaient 18,7 % des cas. La MA et les DFT constituaient chacune 14,3 % des cas précoces, 9,9 % étaient des DCL. D'autres démences considérées comme rares étaient fréquentes avant 65 ans : ACP (14,3 %), aphasies progressives (11,0 %), démences sémantiques (8,8 %). Les autres étiologies représentaient de très faibles contingents. La catégorie « autres démences » correspondait à deux cas de dégénérescence corticobasale et un cas de paralysie supranucléaire progressive. Le patient de notre échantillon ayant débuté le plus tôt l'avait fait à 36,5 ans, il avait une MA par

mutation de la Préséniline 1, mutation déjà connue chez sa mère.

Pour les démences ayant débuté après 65 ans, la MA était l'étiologie la plus fréquente (57,4 %), suivie des MCI (15,4 %) et des DCL (8,1 %) (Tableau 2). Les autres étiologies constituaient de faibles contingents.

Le Tableau 3 indique, pour chaque étiologie, la répartition des patients ayant débuté avant ou après 65 ans. L'ACP était la seule étiologie significativement plus représentée avant 65 ans (68,4 %) qu'après. La MA (96,7 %), les DFT (59,4 %), les aphasies progressives (74,4 %) et les démences sémantiques (70,4 %) étaient significativement plus représentées après 65 ans qu'avant.

Tableau 3 – Pour chaque étiologie démentielle, répartition des patients ayant débuté leur démence avant ou après 65 ans.
For each cause of dementia, distribution of the patients with onset before or after 65 years.

Étiologies des pathologies démentielles	Avant 65 ans		Après 65 ans		Signification statistique
	n	%	n	%	
Maladie d'Alzheimer	13	3,3	376	96,7	$p < 0,0001$
Alzheimer avec composante cérébrovasculaire	1	3,6	27	96,4	–
Démences vasculaires	2	28,6	5	71,4	–
Démences frontotemporales	13	40,6	19	59,4	$p < 0,0001$
Démences à corps de Lewy	9	14,5	53	85,5	$p = 0,6$
Aphasies progressives	10	25,6	29	74,4	$p = 0,01$
Démences sémantiques	8	29,6	19	70,4	$p = 0,01$
Atrophie corticale postérieure	13	68,4	6	31,6	$p < 0,0001$
Autres démences	3	25,0	9	75,0	–
Démences indéterminées	2	15,4	11	84,6	–
Mild Cognitive Impairment	17	14,4	101	85,6	$p = 0,4$

Les comparaisons statistiques des étiologies dans chaque groupe ont été faites avec un test du χ^2 sauf lorsque les échantillons étaient de trop petite taille (maladie d'Alzheimer avec composante cérébrovasculaire, démences vasculaires, autres démences, démences indéterminées).

For each cause, a χ^2 test compared the two groups except in case of very small data (mixed dementia, vascular dementia, other dementia, undetermined dementia).

4. Discussion

4.1. Les données globales

Notre travail n'est pas une étude de population dont les résultats seraient extrapolables à une plus vaste population, ils ont toutefois l'intérêt de décrire l'expérience d'une consultation mémoire neurologique experte au sein du deuxième CMRR de France. Notre service de neuropsychologie avait en outre en 2008 la plus forte activité de consultations du CMRR (environ 29 % des consultations, de la file active et du nombre de nouveaux patients).

La proportion de patients déments de moins de 65 ans oscille entre 3,04 % et 3,6 % en France (Assurance maladie, 2009 ; Banque Nationale Alzheimer, 2011 ; Gallez, 2005). Les chiffres sont plus élevés au sein des CMRR : 6,6 % pour la BNA (2011) ou 23,4 % pour les trois CMRR de Lille, Rouen et Amiens (Picard et al., 2011). Les démences ayant débuté avant 65 ans représentent 12,2 % de notre file active : cette proportion quatre fois plus importante de patients jeunes est logique car, d'une part, une consultation mémoire neurologique reçoit plus de patients jeunes que les consultations gériatriques, et d'autre part, ces patients jeunes présentent des tableaux neuropsychologiques complexes qui nécessitent plus souvent une consultation de recours que le syndrome amnésique hippocampique de la MA. Notre service exerce en effet une importante activité de recours qui a concerné 50,5 % des déments précoces mais seulement 12,7 % des démences tardives, ce qui confirme que le jeune âge incite davantage à prendre l'avis d'un centre expert.

4.2. Les étiologies des syndromes démentiels

Les modalités de recrutement local sont fort logiquement un facteur explicatif important de la distribution étiologique. L'extrapolation des études de population donne un aperçu relativement pertinent de la prévalence nationale des démences, mais ces études sous-estiment les démences rares dont les critères diagnostiques récents sont peu connus, ce qui les exclut des registres médicaux et sociaux, ou les intègre indûment à la MA au sens large. À l'inverse, les diagnostics plus fiables d'une consultation mémoire révéleront davantage ces démences rares ou atypiques, au risque de les sur-estimer car elles sont plus facilement adressées à un centre expert neurologique de recours.

Que les patients soient jeunes ou âgés, les quatre étiologies les plus fréquentes de la littérature sont, mais avec des proportions différentes, la MA, les DVa, les DFT et les DCL. Malheureusement, les classifications étiologiques retenues sont souvent limitées à quelques entrées diagnostiques, et elles sont parfois mal confirmées, comme dans une enquête londonienne où seulement 37 % des patients étiquetés déments sur des courriers ou des registres sociaux avaient été revus avec un examen clinique et une imagerie (Harvey et al., 2003).

Au sein des démences précoces, la MA est toujours l'étiologie la plus représentée (25 à 42,4 %), sauf pour les vétérans de McMurtray et al. (2006) chez lesquels les DVa

prédominent (29 %). Les DFT (3 à 28,4 %) ou les DVa (6,1 à 23,5 %) sont souvent en seconde position. Curieusement, les DCL sont peu fréquentes (0,5 à 5,9 %) ce qui peut s'expliquer par un diagnostic plus difficile et des critères diagnostiques plus récents (McKeith et al., 2005). Les études de population ont des tendances comparables (Campion et al., 1999 ; Harvey et al., 2003 ; Ikejima et al., 2009 ; McGonigal et al., 1993 ; Mercy et al., 2008 ; Newens et al., 1993 ; Ott et al., 1998 ; Panegyres et Frencham, 2007 ; Treves et al., 1986). Par exemple, Harvey et al. (2003) retrouvent 34 % de MA, 18 % de DVa, 12 % de DFT, 10 % de démences éthyliques, 7 % de DCL et 19 % de diagnostics non précisés. Au sein d'une même étiologie, les données des consultations mémoire (McMurtray et al., 2006 ; Papageorgiou et al., 2009 ; Picard et al., 2011 ; Ratnavalli et al., 2002 ; Shinagawa et al., 2007 ; Vraamark Elberling et al., 2002 ; Yokota et al., 2005) montrent toujours plus de MA tardives et de DFT précoces, alors que selon les études, les DVa et les DCL apparaissent ou plus précoces ou plus tardives.

Il faut souligner que, contrairement à l'idée admise, nous avons constaté que les DFT, les aphasies progressives et les démences sémantiques étaient significativement plus représentées après 65 ans. Cela reflèterait quelques données de la littérature. Hodges et al. (2010) ont montré que 46 % d'une série de 100 patients avec démence sémantique avaient plus de 65 ans lors de leur diagnostic. La prévalence des DFT est un peu plus élevée pour 70-79 ans (3,8 pour 100 000 habitants) que pour 50-59 ans (3,6 pour 100 000 habitants) (Rosso et al., 2003). Dans une cohorte française de DFT (Le Ber et al., 2006), l'âge moyen de début était de $60,4 \pm 7,8$ ans, avec des extrêmes de 35 à 75 ans, 26 % des sujets avaient plus de 65 ans au début de leur troubles. Enfin, chez 451 sujets de 85 ans, Gislason et al. (2003) ont observé 3,1 % de formes comportementales de DFT et 19,1 % de dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT). Rosso et al. (2010) soulignent que l'impression d'une prédominance juvénile des DLFT résulte d'un biais lié à un taux plus élevé d'autopsies en cas de démences chez des patients jeunes et à un plus grand nombre d'erreurs diagnostiques chez les sujets très âgés pour lesquels les DLFT seraient moins évoquées parce que considérées comme moins fréquentes. On ne peut bien sûr exclure que les formes tardives de DFT ne soient en fait des localisations frontales de MA neuropathologiques (Alladi et al., 2007) d'autant plus que 87 % des DLFT de Gislason et al. (2003) remplissaient aussi les critères de MA ou de démence vasculaire.

Comparativement aux données épidémiologiques réalisées sur des populations entières, certaines démences sont rarement observées en consultation mémoire. C'est le cas par exemple des démences associées aux maladies inflammatoires (sclérose en plaques) ou infectieuses (démences du VIH). La présence à l'hôpital neurologique de Lyon d'un service spécialisé dans les affections démyélinisantes explique l'absence de tels troubles dans notre recrutement. Nous avons également très peu de DVa de par l'existence d'un Stroke center au fonctionnement autonome. Enfin, la présence d'un service spécialisé dans les pathologies extrapyramidales explique le peu de démences avec syndrome parkinsonien (maladie de Parkinson idiopathique, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale, maladie de Huntington...) exceptées les DCL qui sont plus couramment diagnostiquées en consultation mémoire en raison de leur

début souvent purement cognitif. Les données des trois CMRR de Lille, Amiens et Rouen sont également soumises à ces biais dont doivent tenir compte les décideurs politiques et administratifs (Picard et al., 2011). Dans notre étude, les DCL constituaient 8,3 % de notre file active, mais seulement 14,5 % d'entre elles avaient débuté avant 65 ans. Un travail récent de l'équipe PAQUID, sur 15 ans mais uniquement chez des sujets de plus de 65 ans, a montré que l'incidence annuelle des syndromes parkinsoniens (DCL incluse) était de 557,7 pour 100 000 habitants, l'incidence annuelle de DCL suspectes étant de 112 pour 100 000 habitants (Perez et al., 2010). Ces auteurs ont également montré que si l'incidence annuelle de la maladie de Parkinson diminuerait après 85 ans, celle de la DCL augmenterait avec l'âge, comme pour la MA.

Bien que l'ACP soit très rare au point d'être reconnue comme maladie orpheline (numéro Orphanet : ORPHA54247), elle représente 2,5 % de notre file active et 14,3 % des démences précoces. Cette représentation importante est liée à un recours élevé à notre équipe qui est spécialisée dans cette pathologie, et au fait qu'elle soit mal repérée et peu diagnostiquée (Croisile et Mollion, 2011). De toutes les étiologies de notre série, l'ACP est significativement la plus représentée avant 65 ans (68,4 % des cas) ce qui est comparable aux 70 % de la série de McMonagle et al. (2006).

5. Conclusion

Le diagnostic des démences du sujet jeune est parfois difficile, leur prise en charge pose des problèmes spécifiques et leur impact réel sur les consultations mémoire est mal connu. Dans notre consultation mémoire experte du CMRR de Lyon, les démences précoces représentent quatre fois plus de patients que les chiffres estimés en population générale, il s'agit autant d'hommes que de femmes, leur niveau socio-éducatif est plus élevé, et ils sont plus souvent référés en recours car les séméiologies cognitives et comportementales plus atypiques de ces démences sont méconnues des familles et des médecins généralistes, tous focalisés sur la très médiatisée plainte mnésique. En règle générale, par rapport à une consultation habituelle de 60 à 75 minutes, ces consultations sont plus longues de 15 à 60 minutes.

Les modalités de recrutement de notre consultation et les domaines d'expertise des médecins qui l'assurent expliquent la répartition étiologique observée. Comme pour le reste de la littérature dont les données sont biaisées au plan du recrutement ou des diagnostics, nos chiffres ne sont pas généralisables. Ils sous-estiment certaines étiologies dont la présentation plus neurologique que neuropsychologique ne les destine pas à une consultation mémoire (démences métaboliques, infectieuses, inflammatoires et vasculaires), à l'inverse, ils sur-estiment certaines démences adressées de manière privilégiée à notre service (aphasies progressives, atrophie corticale postérieure, démence sémantique). Nos données sont néanmoins utiles pour mieux comprendre le fonctionnement réel d'un CMRR ou d'une consultation mémoire experte. Elles sont également importantes pour de prochains PHRC ou de futurs essais thérapeutiques.

Si les démences débutant après 65 ans constituent un problème numérique de santé publique, celles survenant chez

des sujets jeunes soulèvent des problèmes d'une autre nature : caractéristiques épidémiologiques propres (plus de démences non amnésiques), risque génétique plus élevé, plus forte mortalité (Barclay et al., 1985 ; Koedam et al., 2008), retentissement familial et socioprofessionnel sévère (Svanberg et al., 2011 ; Thomas-Antérion et al., 2009). Enfin, il existe d'importants enjeux de recherche dans les domaines génétiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Pour ces raisons, nous avons adapté notre fonctionnement en renforçant nos liens avec la médecine du travail et l'Association pour l'insertion sociale et professionnelle des personnes handicapées (ADAPT), en dédiant une neuropsychologue à la prise en charge cognitive et psychologique de ces patients, en participant au réseau GMAJ, et en devenant référent des malades jeunes pour le CMRR de Lyon.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions pour ses conseils statistiques, Virginie Dauphinot (PhD), chargée de recherche aux hospices civils de Lyon.

R É F É R E N C E S

- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(10):2636–45.
- American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4^e édition (DSM-IV). Paris: Masson; 1996.
- Assurance maladie. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php>.
- Banque Nationale Alzheimer. Mesure 34 – Lettre d'information Février 2011 – N° 11. Présentation de la M34 au conseil scientifique international de la Fondation Plan Alzheimer. <http://www.banque-nationale-alzheimer.fr/>.
- Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, McDowell FH. Factors associated with duration of survival in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1985;20(1):86–93.
- Benson F, Davis J, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988;45:789–93.
- 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 Genet* 1999;65:664–70.
- Croisile B, Mollion H. Q-ACP : un questionnaire d'évaluation des plaintes visuelles et gestuelles des patients ayant une atrophie corticale postérieure. *Rev Neurol* 2011;167:485–94.
- Dubois B, Feldman HH, 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(8):734–46.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1118-27.
- Gallez C. Rapport sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé. Paris: République française : Assemblée nationale et Sénat; 2005.
- Garre-Olmo J, Genis Batlle D, del Mar Fernández M, 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(14):1249-55.
- Gislason TB, Sjögren M, Larsson L, Skoog I. The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85-year-olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):867-71.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55(3):335-46.
- Hannequin D, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, Wallon D, Campion D, Sedel F. Démences du sujet jeune : démarche diagnostique. *Rev Neurol FMC* 2009;165(Hors série 2):F87-96.
- 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(9):1206-9.
- Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, et al. Semantic dementia: family factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 2010;133(1):300-6.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(3):736-48.
- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 2009;40(8):2709-14.
- Kelley BJ, Boeve BF, Josephs A. Young-onset dementia. Demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65(11):1502-8.
- Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA. The incidence of frontotemporal lobar dégénération in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 2004;62(3):506-8.
- Koedam EL, Pijnenburg YA, Deeg DJ, Baak MM, van der Vlies AE, Scheltens P, et al. Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(2):147-52.
- Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006;129(Pt 11):3051-65.
- McGonigal G, Thomas B, McQuade C, Starr JM, MacLennan WJ, Whalley LJ. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-88. *BMJ* 1993;306(6879):680-3.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
- 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 auspice of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, 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(3):263-9.
- McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006;66:331-8.
- McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(2):59-64.
- Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med* 2006;36(4):401-12.
- Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008;71(19):1496-9.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51(6):1546-54.
- 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(3):631-44.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147(6):574-80.
- Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007;22:48-56.
- Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23(4):347-51.
- Perez F, Helmer C, Dartigues JF, Auriaud S, Tison F. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(7):742-6.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25(3):203-5.
- Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. PAQUID. Prévalence des démences et de la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de plus de 75 ans : résultats actualisés de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(4):405-11.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58(11):1615-21.
- Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel Jr DW, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 2004;63(7):1175-80.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-60.
- Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patients characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126(9):2016-22.
- Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010;9(8):793-806.
- Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T, et al. Frequency and clinical characteristics of

- early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;24(1):42–7.
- Svanberg E, Spector A, Stott J. The impact of young onset dementia on the family: a literature review. *Int Psychogeriatr* 2011;23(3):356–71.
- Thomas-Antérion C, Collignon J, Camarasa-Dancer H, Coste MH, Croisile B, Dorey JM, et al. Les démences préséniles : pourquoi les individualiser ? *Rev Geriatr* 2009;34: 863–7.
- Treves T, Korczyn AD, Zilber N, Kahana E, Leibowitz Y, Alter M, et al. Presenile dementia in Israel. *Arch Neurol* 1986;43(1):26–9.
- Vraamark Elberling T, Stokholm J, Høgh P, Waldemar G. Diagnostic profile of young and middle-aged memory clinic patients. *Neurology* 2002;59(8):1259–62.
- Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, Takahashi J, Terada S, Ishihara T, et al. Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005;12(10):782–90.