



Maladies Neurodégénératives

Symptômes neuropsychiatriques



**Document réalisé par
l'association Raptor Neuropsychy**



**Mathieu CERBAI
Lucas RONAT**

Psychologues spécialisés
en Neuropsychologie



- Juin 2023 -

Sommaire

Introduction

Un peu de rappel...



**Les symptômes
neuropsychiatriques : une
caractéristique commune aux
maladies neurodégénératives**

**Spectre des SNP dans la maladie
d'Alzheimer**

SNP dans d'autres maladies

La dégénérescence fronto-temporale :
variant comportemental

Les maladies à Corps de Lewy : démence
à corps de Lewy, maladie de Parkinson et
démence de la maladie de Parkinson

La Paralyse Supranucléaire Progressive :
le syndrome de Richardson et la forme
clinique frontale

La maladie de Huntington

Références



Introduction

Disclaimer

Ce livret a pour ambition de présenter les différentes maladies qui sont à l'origine de symptômes neuropsychiatriques, comportementaux ou psychologiques (e.g. maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy).

Les éléments présentés ici ne sont **pas exhaustifs** et peuvent être amenés à être modifiés au fil des avancées scientifiques. Ils sont issus des **données de la recherche scientifique et médicale** et se réfèrent aux **recommandations internationales**.



Les connaissances que nous proposons sont plutôt destinées aux personnes n'ayant pas une grande expertise dans le domaine. Les plus aguerries (e.g. neuropsychologues exerçant en centre mémoire) auront certainement déjà en tête les éléments présentés dans ce livret.

Les maladies présentées ici sont évidemment plus compliquées qu'il n'y paraît. Ce livret a vocation à être suivi par d'autres contenus dans les prochains temps !

Un peu de rappel...

Que sont les maladies neurodégénératives ?

La principale caractéristique des maladies neurodégénératives (que l'on abrègera MND) est le dysfonctionnement **progressif**, suivi de la **perte irréversible** de neurones dans des régions spécifiques du cerveau, ce qui détermine la **nature des symptômes** cardinaux (principaux) de chaque MND.



Les MND affectant principalement le cerveau, dont la **maladie d'Alzheimer** (MA) et d'autres tauopathies, se caractérisent surtout par des **symptômes cognitifs**.

En revanche, la **maladie de Parkinson** (MP) et la **maladie de Huntington** (MH) se traduisent classiquement par des **symptômes moteurs**.

Les SNP : une caractéristique commune aux maladies neurodégénératives

Symptômes neuropsychiatriques, kezako ?

Dans toutes ces maladies, les patients présentent aussi souvent des symptômes neuropsychiatriques (**SNP**). Ces déficits sont souvent négligés par rapport aux symptômes cognitifs ou moteurs "typiques" de la MND, malgré leur **impact négatif** sur la **qualité de vie** des patients et la progression de la maladie.

Ils peuvent être rapportés par le patient, ses proches ou des soignants, et témoignent d'un **changement dans le fonctionnement de la personne** par rapport à un état antérieur.



Que retrouve-t-on ?

Les SNP comprennent des **perturbations** très diverses des **comportements**, de l'**humeur** et même de la **pensée**.

Il peut s'agir de dépression, d'anxiété, d'apathie, d'agitation/agressivité, d'irritabilité, de troubles du sommeil, de désinhibition ou encore de troubles psychotiques (hallucinations et délires).

Ils ont été fréquemment décrits dans les MND, notamment dans les **stades démentiels**, mais aussi dans les stades **pré-démentiels**, comme au cours d'un trouble cognitif léger, ou dans certains états pré-cliniques (comme dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson par exemple).



Critères diagnostiques

Par ailleurs, ils sont de plus en plus souvent **inclus dans les critères de diagnostic**. Les SNP peuvent apparaître à différents stades de la maladie, mais prévalent dans les phases prodromiques. Ainsi, ils peuvent être constituant de diagnostics cliniques. En plus de cela, d'autres travaux ont pu les décrire en entités cliniques de type comportementales à part entière. C'est le cas du syndrome dysexécutif comportemental ou du trouble comportemental léger (versant comportemental du trouble cognitif léger).

Visibles à un stade précoce

Alors que la Maladie d'Alzheimer et la Maladie de Parkinson sont respectivement reconnues par leurs **symptômes cognitifs (mnésiques) et moteurs**, des symptômes de dépression, d'anxiété ou encore d'apathie précèdent souvent ces caractéristiques diagnostiques.

C'est particulièrement le cas dans la MP, où les patients manifestent fréquemment de l'anxiété et de la dépression plusieurs années (parfois dix ans) avant le diagnostic.



Le risque d'aggravation

En plus de représenter une charge supplémentaire pour les aidants, une source de souffrance pour les patients ainsi qu'un risque d'institutionnalisation précoce... les SNP accélèrent la détérioration fonctionnelle chez les patients atteints de MND (augmentation du risque de déclin cognitif, de conversion en trouble cognitif léger chez les personnes cognitivement normales, ou de démence chez les personnes avec trouble cognitif léger).

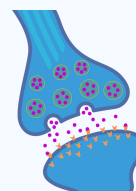
Quelles causes ?

Jusqu'à présent, il n'existe pas de preuves causales démontrant un lien direct entre les mécanismes pathologiques des MND et les SNP. Les SNP sont-ils une conséquence des processus de dégénérescence ou des facteurs de risque du développement des MND ? A priori, ce serait un peu les deux.

La plupart des études se sont concentrées sur les "suspects habituels" impliqués dans les **troubles dépressifs majeurs** (TDM), qui peuvent également être déréglés dans les MND.

Il s'agit notamment :

- de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale
- des systèmes de **neurotransmetteurs** : glutamatergique, GABAergique et dopaminergique
- des **neuromodulateurs** : sérotoninergique et noradrénergique



Il est intéressant de noter que les MND présentent à la fois des **différences essentielles** (mécanismes pathologiques distincts, régions cérébrales principalement vulnérables) mais également des **caractéristiques communes** (réseaux neuronaux anormaux, neuroinflammation, protéines mal repliées).

On ne sait donc pas si les SNP sont causées par une pathologie spécifique aux MND dans les régions limbiques du cerveau ou par une altération des connexions entre les régions affectées par les MND et les régions limbiques.

Spectre des SNP dans la maladie d'Alzheimer

Que retrouve-t-on ?

Parmi les SNP mis en évidence dans la MA, les plus fréquents sont l'**agitation**, la **dépression**, l'**anxiété**, l'**apathie**, l'**irritabilité** et les **troubles du sommeil**.

Selon les études, ils peuvent être présents dans **plus de 50% des cas** (variabilité des études dues aux méthodes d'évaluations, aux échantillons [basés sur la population ou issus de la clinique], et au stade clinique des patients). Les **symptômes psychotiques** ou les **troubles de l'appétit** peuvent aussi être présents.



La question de l'apathie

L'apathie, définie par une perte de dynamisme, de motivation ou une absence de sentiment ou d'émotion, semble le SNP le plus fréquent dans la MA et augmente avec la progression de la maladie.

Elle peut se retrouver de façon isolée ou coexister avec la dépression, les rendant parfois difficile à distinguer. Souvent, l'apathie corrèle avec des difficultés fonctionnelles dans les activités de vie quotidienne, une mauvaise perception et des déficits cognitifs.

Les symptômes psychotiques

La symptomatologie psychotique se manifeste généralement par des idées délirantes (souvent persécutrices) et des hallucinations (surtout visuelles).

Les délires et les hallucinations peuvent être corrélés à une plus grande agitation/agressivité, ainsi qu'à l'apathie. Les hallucinations visuelles surviennent davantage chez les personnes ayant une mauvaise acuité visuelle, notamment dans la démence.



Les symptômes comportementaux

L'agitation (verbale, motrice) et l'agressivité sont étroitement liées ; les patients agités peuvent résister aux activités de la vie quotidienne, être difficiles à manipuler, peu compliants, frapper leurs soignants ou leur crier leur colère. Si elles se constatent dans des stades de démence modérée, elles se retrouvent aussi chez des individus sans démence.

La dépression

La dépression peut se retrouver chez près de **45% des patients ayant une maladie d'Alzheimer**. Elle présente une certaine proximité avec la démence, ce qui les rend parfois difficile à distinguer. Notamment, les symptômes dépressifs peuvent s'accompagner de **troubles cognitifs** (ils sont, dans ce cas, réversibles). La dépression peut être un facteur de risque de démence, indépendamment du risque induit par la MA en elle-même. Il peut aussi s'agir d'une dépression **tardive** qui sera suivie par un état de démence.

Il a pu être confirmé plusieurs fois que le profil de dépression retrouvé dans la MA **ne correspondait pas au tableau de la dépression majeure**. La tristesse, le désespoir, la dévalorisation, l'absence d'irritabilité, la variation diurne de l'humeur et l'insomnie précoce ou tardive permettaient de discriminer les deux troubles avec une grande précision. En effet, ces symptômes sont présents dans le groupe souffrant de dépression majeure, mais pas dans celui souffrant de MA.



La symptomatologie anxieuse

Enfin, l'anxiété est fréquente et se manifeste par une apparence anxieuse ou inquiète, de la peur, une tension interne, de l'agitation / de la bougeotte. Parmi ces patients, peu au final ne répondent aux critères diagnostiques de trouble anxieux généralisé.

La dégénérescence fronto-temporale : variant comportemental

Contrairement aux autres MND, les symptômes comportementaux ont une place majeure dans les critères diagnostiques du variant comportemental de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (vcDLFT). Selon ces critères, on peut y retrouver :

- Une **désinhibition comportementale** précoce (**comportements socialement inappropriés**, perte des bonnes manières, actions impulsives, irréfléchies ou imprudentes) ;
- De l'**apathie** (perte de motivation, de dynamisme ou d'intérêt se manifestant par une passivité ou un manque de spontanéité, d'initiatives, d'engagements dans des activités importantes ou précédemment gratifiantes (par exemple, le travail, les loisirs)), ou **inertie précoce** (moins d'initiation du comportement, la personne a besoin d'incitations ou d'indices pour initier ou poursuivre des activités routinières, comme se brosser les dents ou maintenir une conversation) ;



- La **perte précoce de sympathie ou d'empathie** caractérisée par une diminution de la réponse aux besoins et aux sentiments d'autrui, ou une diminution de l'intérêt social, de l'interrelation ou de la chaleur personnelle ;
- Des **comportement persévérants, stéréotypés** ou compulsifs/ritualistes précoces caractérisés par des mouvements répétitifs simples, des comportements complexes, compulsifs ou rituels ou des stéréotypies du discours ;
- Une **hyperoralité** et des **changements alimentaires** caractérisés par une modification des préférences alimentaires, une hyperphagie, consommation accrue d'alcool ou de cigarettes, ou une exploration orale / consommation d'objets non comestibles.



Les différences avec la maladie d'Alzheimer

D'autres caractéristiques ont été décrites, permettant de distinguer les SNP de la DFT par rapport à ceux de la MA, comme la perte des émotions et de la perspicacité, l'égoïsme, la désinhibition, la négligence personnelle, la gloutonnerie et la préférence pour les aliments sucrés, l'errance, les stéréotypies, la perte de sensibilité à la douleur, l'écholalie et le mutisme.

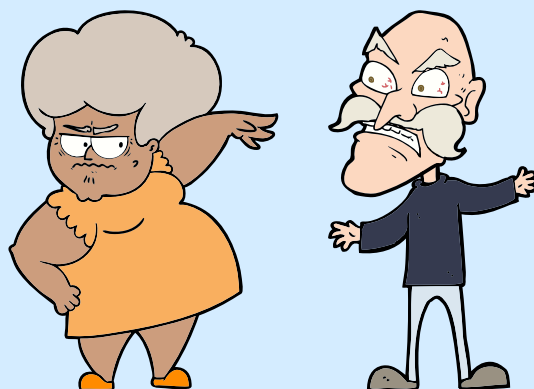
Différents profils

Différents profils ont aussi pu être décrits entre les différentes formes de DFT.

Notamment, les pertes d'insight (prise de conscience des difficultés) et de dégoût sont plus fréquents dans les formes comportementales que dans les formes sémantiques (temporales gauches essentiellement alors que la forme comportementale est davantage frontale).

Inversement, les symptômes compulsifs sont plus fréquents dans la démence sémantique.

Enfin, la présence précoce de comportements socialement indésirables tels que le comportement criminel, l'agression, la perte d'emploi, l'aliénation des amis ou de la famille, l'insouciance financière, le comportement sexuel déviant et la réaction anormale à la crise conjugale est significativement plus fréquente dans les DFT droites par rapport aux DFT gauches. Globalement, un **changement du "soi"**, l'habillement ou l'idéologie politique ou religieuse, a davantage été observé chez ces patients.



Les maladies à corps de Lewy

Les maladies à corps de Lewy incluent la démence à corps de Lewy (DCL), la maladie de Parkinson (MP) et la démence de la maladie de Parkinson.

La DCL, la MP et la MP avec démence ont en commun des symptômes neuropsychiatriques, cognitifs et moteurs, ainsi que des réponses pharmacologiques aux inhibiteurs de la cholinestérase, ce qui explique pourquoi les frontières entre ces maladies peuvent sembler moins distinctes que prévu (sans parler des comorbidités importantes entre DCL et MA mais c'est un autre problème...).



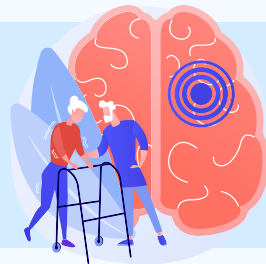
Le profil des SNP est dominé par les délires et les hallucinations, bien que quantitativement différents selon la pathologie : les délires et les hallucinations sont présents chez 57 à 76 % des patients atteints de DCL, 29 à 54 % des patients atteints de MP avec démence et 7 à 14 % des patients atteints de MP sans démence.

Comment faire la différence ?

La distinction tient davantage aux **effets des traitements antiparkinsoniens** ainsi que la **trajectoire temporelle des symptômes**.

Plusieurs études ont confirmé que les hallucinations étaient associées à une durée plus longue et à une plus grande sévérité de la MP, à un score cognitif plus faible ou à la présence d'une démence, à un score de dépression plus élevé et à une moins bonne acuité visuelle.

... en revanche, pas d'association avec l'utilisation ou la dose de médicaments dopaminergiques ou d'autres médicaments antiparkinsoniens.



Dans la **DCL**, les **hallucinations visuelles** font parties des **caractéristiques centrales** du diagnostic clinique mais d'autres caractéristiques neuropsychiatriques non essentielles peuvent soutenir le diagnostic comme de l'hyper ou de l'hyposomnie, des hallucinations autres que visuelles, des délires, de l'apathie, de l'anxiété ou de la dépression.

Dans la **maladie de Parkinson**, l'**apathie**, la **dépression**, l'anxiété, les symptômes psychotiques et les troubles du sommeil sont les plus fréquents.

L'**apathie** peut survenir avant les troubles moteurs et a été associée à une **diminution de la qualité de vie des patients**, à une augmentation de la charge des soignants, à une **altération des relations sociales**, à un faible état cognitif, à une augmentation des symptômes moteurs et à une **aggravation** du handicap.

La **dépression** quant à elle a pu être démontrée comme facteur de risque de la MP : en effet il semble exister un lien étroit entre la dépression et la MP dans le sens où les patients souffrant de dépression ont une probabilité accrue de développer une MP par rapport aux témoins.

L'**anxiété**, très fréquente aussi, se manifeste dans la MP au travers de tableaux cliniques d'anxiété généralisée, d'attaques de panique ou de phobies sociales.

Enfin, les troubles du sommeil sont essentiellement des **insomnies**, une **somnolence diurne** excessive, des syndromes de jambes sans repos ou des troubles comportementaux des mouvements oculaires rapides en sommeil paradoxal.

Les **hallucinations visuelles** semblent davantage dues à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques. Cependant elles peuvent aussi être présentes dans les stades précoces de la maladie, tout comme les hallucinations de présence (impression de ne pas être seul) et de passage (hallucination d'un mouvement dans le champ périphérique).

La Paralyse Supranucléaire Progressive : le syndrome de Richardson et la forme clinique frontale

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) est l'exemple classique d'une démence fronto-sous-corticale avec des déficits exécutifs importants.

Lorsque l'on compare des patients atteints de la PSP et de la MP, les patients atteints de la PSP présentent une **apathie** et une **désinhibition** plus marquées. Cependant, quoique fréquents, les SNP ne sont pas des caractéristiques diagnostiques de la PSP.

Plus récemment, différents sous types cliniques ont été décrits dont une **forme frontale**. Il s'agit d'une PSP dont la forme d'apparition correspond à un **profil dysexécutif cognitif** ou **comportemental / frontal**. Les symptômes comportementaux peuvent notamment se manifester par :

- une apathie (réduction du niveau d'intérêt, d'initiative et d'activité spontanée) ;
- une bradyphrénie (ralentissement de la pensée)
- une impulsivité
- une désinhibition/persévération (comportements socialement inappropriés, bouche trop pleine en mangeant, signes d'applaudissements, témérité motrice, palilalie, écholalie).

La maladie de Huntington

Les patients atteints de la maladie de Huntington présentent fréquemment une **dépression**, une **agitation**, une **irritabilité** ou une **apathie**.

Ces SNP ne sont pas corrélés à la sévérité de la démence et apparaissent souvent **des années avant l'apparition des troubles moteurs**.

Ils peuvent même être d'intensité modérée 10 ans avant le diagnostic. Il semble que l'apathie soit particulièrement corrélée à la durée de la maladie, suggérant qu'elle soit un bon marqueur de la neurodégénérescence dans cette maladie.



Bibliographie

Assal, F., & Cummings, J. L. (2002). Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4), 445-450.

Ben Haim, L., & Escartin, C. (2022). Astrocytes and neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative diseases : Exploring the missing links. *Current Opinion in Neurobiology*, 72, 63-71

Borda, M. G., Aarsland, D., Tovar-Rios, D. A., Giil, L. M., Ballard, C., Gonzalez, M. C., Brønnick, K., Alves, G., Oppedal, K., Soennesyn, H., & Vik-Mo, A. O. (2020). Neuropsychiatric Symptoms and Functional Decline in Alzheimer's Disease and Lewy Body Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(10), 2257-2263.

Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et controle cognitif. *Revue neurologique*, 164, S119-S127.

Godefroy, O., & GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. In: De Boeck Supérieur, 2012.

Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., ... Group, for the M. D. S. P. S. (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy : The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*, 32(6), 853-864.

Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ... & Area, I. N. S. P. I. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 195-202.

Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., ... & Lyketsos, C. (2017). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): a rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *Journal of Alzheimer's disease*, 56(3), 929-938.

Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., van Duijn, E., Fernandez-Bobadilla, R., Carceller, M., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Ruiz-Idiago, J., Sampedro, F., Landwehrmeyer, G. B., & Kulisevsky, J. (2016). Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 25, 58-64.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>

Respondek, G., Kurz, C., Arzberger, T., Compta, Y., Englund, E., Ferguson, L. W., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Nilsson, C., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., ... Group, for the M. D. S.-E. P. S. (2017). Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Movement Disorders*, 32(7), 995-1005. <https://doi.org/10.1002/mds.27034>

Szatmari, S., Illigens, B. M.-W., Siepmann, T., Pinter, A., Takats, A., & Bereczki, D. (2017). Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 815-826. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130997>

Vik-Mo, A. O., Giil, L. M., Borda, M. G., Ballard, C., & Aarsland, D. (2020). The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia : 12-year longitudinal cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 216(1), 43-48. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.195>

Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>

Notes

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Notes

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Pour aller plus loin...



**Document réalisé par
l'association Raptor Neuropsychy**



**Mathieu CERBAI
Lucas RONAT**

Psychologues spécialisés
en Neuropsychologie



- Juin 2023 -