

Étude descriptive de l'épilepsie dans les formes autosomiques dominantes de Maladie d'Alzheimer



Mémoire de DES de Neurologie
Sous la direction du Dr WALLON

Présenté par Aline ZAREA
JNIN, 6 décembre 2013

Introduction - Maladie d'Alzheimer

- 1^{ère} cause de démence neurodégénérative
 - Formes sporadiques
 - Formes autosomiques dominantes : 1%
 - Mutation *PSEN1*
 - Mutation *PSEN2*
 - Mutation *APP*
 - Duplication *APP*

Introduction - Épilepsie et MA

- 1,5 à 64% d'épilepsie (Friedman et al, 2011)
 - Risque x 6 à 10/sujets sains de même âge (Romanelli et al. 1990 ; Hlesdorffer et al. 1996)
 - Délai médian 8,6 ans après début maladie (Scarmeas et al, 2009)
 - Facteurs de risque
 - Âge de début < 65 ans (Amatniek et al, 2006)
 - Stade avancé de la maladie, MMS < 18 (Irrizary et al, 2012)
 - Décharges intercritiques à l'EEG (Hommet et al, 2008)
 - Prise de psychotropes
- *Formes autosomiques dominantes : peu d'études*

Objectifs

- Épilepsie dans les formes autosomiques dominantes
 - Objectifs Principaux
 - Fréquence de l'épilepsie
 - Lien avec anomalie génétique
 - Objectifs secondaires
 - Autres facteurs associés
 - Caractéristiques cliniques



Patients et Méthodes

- Étude rétrospective et prospective multicentrique
- Cohorte française de MA autosomique dominante
 - Critères d'inclusion
 - Mutation causale identifiée sur l'un des gènes impliqués
 - Données suffisantes
 - Critères d'exclusion
 - Porteurs asymptomatiques
 - Apparentés malades sans analyse génétique réalisée

Patients et Méthodes

- Données recueillies
 - Âge de début
 - Caractéristiques cliniques initiales
 - Déclin Cognitif Annuel
 - Perte de points au MMS/an
- Épilepsie
 - Âge de début
 - Caractéristiques cliniques
 - Épilepsie précoce
 - < 5 ans d'évolution de la MA

Résultats - Population

- 170 patients inclus dans 90 familles

CARACTERISTIQUES	TOTAL	PSEN1	PSEN2	APP	Dup APP	p-value
Nombre de patients (%)	170 (100%)	120 (70,6%)	9 (5,3%)	16 (9,4%)	25 (14,7%)	
Ratio Hommes/Femmes	82/88	56/64	4/5	7/9	15/10	
Suivi moyen (années) (min-max)	7,2 (0-25)	7,3	8,1	8,3	6	NS
Âge de début moyen (années) (min-max)	45,1 (24-63)	42,7 ^a	53,1	49,4	50,8	p<0,0001
MMS initial moyen (min-max)	16,4 (0-30)	15,6	20	16,3	19,6	NS
Indice Déclin Cognitif moyen (min-max)	3,5 (0-11,5)	3,7	2,5	2,8	3,3	NS
Hémorragie intracérébrale (nb patients)	10	3	0	0	7 ^b	p<0,0001

Tests Mann-Whitney

a : *PSEN1* versus *Dup APP* : $p < 0,0001$ et *PSEN1* versus *PSEN2* ou *APP* : $p < 0,001$

b : *Dup APP* versus *PSEN1* : $p < 0,0003$ et *Dup APP* versus *APP* : $p < 0,04$

Résultats - Fréquence épilepsie

POPULATION	TOTAL (n=170)	PSEN1 (n=120)	PSEN2 (n=9)	APP (n=16)	Dup APP (n=25)	p-value
Epilepsie (nb de patients) (%)	77 (45,3%)	47 (39,2%)	3 (33,3%)	7 (43,8%)	20 (80%)	p<0,003

Test de Kruskal-Wallis

- Facteurs associés à l'épilepsie

VARIABLES	p-value	Odds Ratio	Intervalle de Confiance à 95%
PSEN2	NS	2,29	0,44-11,77
APP	NS	1,76	0,49-6,24
Dup APP	p<0,0001	16,78	4,54-61,95
Indice de Déclin Cognitif	p<0,0007	1,45	1,17-1,79
Âge de début	p<0,05	0,95	0,90-0,99
Durée de suivi	p<0,004	1,19	1,06-1,34

Analyse multivariée par régression logistique (référence : PSEN1)

Résultats-Caractéristiques épilepsie

- Caractéristiques cliniques

EPILEPSIE	TOTAL (n=77)	PSEN1 (n=47)	PSEN2 (n=3)	APP (n=7)	Dup APP (n=20)	p-value
Epilepsie précoce (nb patients) (%)	39 (50,6%)	25 (53,2%)	2 (66,7%)	0 (0%) ^a	12 (60%)	p<0,05
Epilepsie spontanée (nb patients) (% pop totale)	68 (40%)	45 (37,5%)	3 (33,3%)	6 (37,5%)	14 (56%)	NS
Âge début moyen épilepsie (années) (min-max)	49,6 (31-66)	46,2^b	53,7	54,6	55 ^b	p<0,0004
Délai moyen (années) (min-max)	5,1 (0-13)	5,3	7	6,9	3,8	NS
MMS moyen au début des crises (min-max)	9,2 (0-30)	7^c	15	6,5	14,5^c	p<0,05

Tests de Mann-Whitney

a : APP versus PSEN1 : p<0,02 et versus Dup APP p<0,009

b : PSEN1 versus Dup APP : p<0,0001

c : PSEN1 versus Dup APP : p<0,02

NS : non significatif.

Discussion

- Fréquence 45,3% pour un suivi moyen de 7,2 ans
 - Plus large étude sur MA autosomique dominante
 - 14 nouvelles mutations de *PSEN1* associées à une épilepsie
 - Non décrites dans la littérature (Larner, 2013)
- Épilepsie associée à la duplication *APP*
 - Fréquence comparable dans la Trisomie 21 (Lott et al, 2012)
 - Rôle des hématomes intraparenchymateux
 - Rôle de l'A β soluble
 - Déstabilisation synaptique et hypersynchronisme des réseaux (Palop et Mucke, 2010)
 - Actions des métabolites (Vogt et al, 2011) \neq *PSEN1* clive canal voltage-dépendant excitotoxique (Thinakaran et Parent 2004)

Discussion

- Vitesse d'évolution de la maladie
 - Lien déclin cognitif rapide/épilepsie
 - Déclin Annuel linéaire : masque la dynamique
 - Sens de l'association? (Vossel, 2013)
- Âge de début jeune de la maladie
 - *PSEN1* : connu dans littérature (Ryan et Rossor, 2010)
 - Association épilepsie
- Limites de l'étude
 - En partie rétrospectif sur longue période
 - Recherche non systématique de l'épilepsie

Conclusion

➤ Conséquences et intérêt pratique

- Recherche systématique épilepsie
 - Auprès du patient et de son entourage
 - Dès les premiers symptômes de la maladie
- Conséquences dans la vie quotidienne
 - Traitement antiépileptique
- Mécanismes physiopathologiques

➤ Perspectives

- Modèles animaux
- Comparaison MA sporadiques



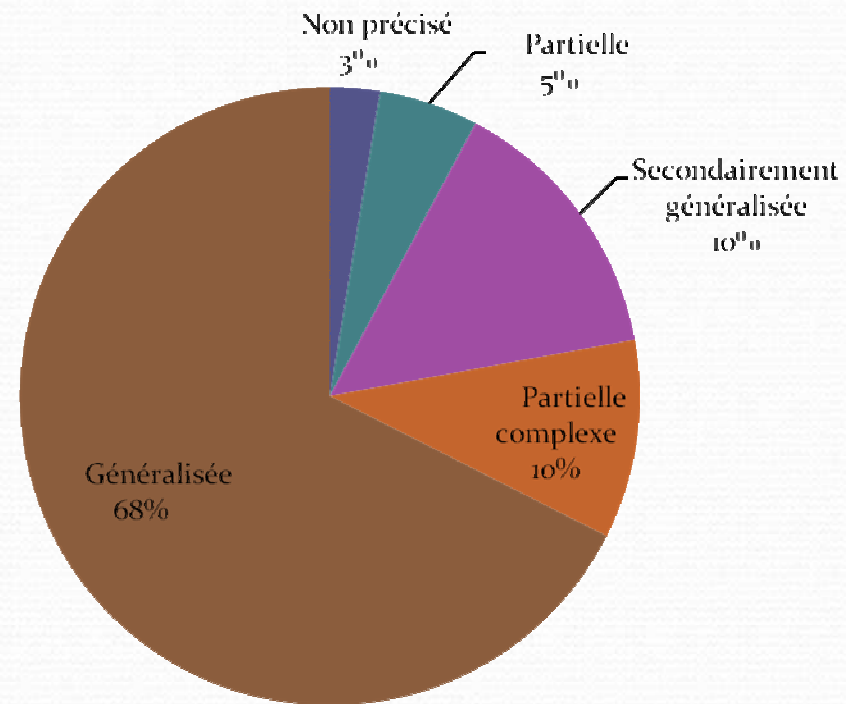


Patients et Méthodes

- Analyse qualitative et quantitative
 - Analyse univariée
 - Test de Kruskal-Wallis puis test de Mann-Whitney
 - Test de Chi-2 puis test exact de Fischer
 - Analyse multivariée
 - Régression logistique binaire
 - $p < 0,05$

Résultats-Caractéristiques épilepsie

- Nombre de crise
 - Épisode unique 27,3%
 - Récidivant 59,7%
- Type de crises



Résultats

- EEG
 - 29,2% signes paroxystiques
 - 86,2% anomalies lentes
- Myoclonies

Myoclonies	TOTAL (n=170)	PSEN1 (n=120)	PSEN2 (n=9)	APP (n=16)	Dup APP (n=25)	p-value
Myoclonies (nb patients) (%)	71 (41,7%)	52 (43,3%)	2 (22,2%)	5 (31,3%)	12 (48%)	NS
Délai moyen* (années) (min-max)	5,6 (1-15)	5,5 (0-15)	6,5 (5-8)	7,6 (3-13)	4,9 (0-8)	NS
Association à une épilepsie (%)	49 (69%)	32 (61,6%)	1 (50%)	5 (100%)	11 (91,7%)	