

Compte rendu du webinaire du conseil scientifique du 5 janvier 2023 :

Approche médicale du vieillissement chez les personnes avec Trisomie 21



Premier webinaire de 2023, ce webinaire est le second de la série consacrée au vieillissement des personnes avec trisomie. Dédié à l'approche médicale il comportera deux interventions. Celle du **Docteur Renaud Touraine**, du service de génétique au CHU de Saint Etienne sera ciblée sur les aspects de détérioration, de déclin, voire de démence, celle du **Docteur Michel Till**, CH Saint Joseph Saint Luc Lyon, sur les diagnostics différentiels : la distinction entre le déclin pathologique (lié à une démence) et le déclin ordinaire lié au seul vieillissement. Ces interventions seront suivies d'un temps d'échange.

Renaud Touraine : Pour les personnes avec trisomie21, le vieillissement est précoce et accéléré. Chez les personnes avec trisomie certains signes de vieillissement peuvent apparaître dès 50 voire 40 ans. Ce vieillissement touche tous les tissus et entraîne de nombreuses difficultés : vision et audition, apparition chez certains d'apnées du sommeil, fatigabilité plus importante, modifications comportementales... Tout ceci ne renvoie pas forcément à la démence. Le point de départ pour le diagnostic, c'est l'examen clinique somatique. Il faut interroger la personne et son entourage, si besoin on ajoutera aux examens systématiques (bilan cardiaque et sanguin, ophtalmologique, auditif...) des examens complémentaires en fonction de ce que l'on constate.

Sans qu'on puisse parler de démence, on constate une baisse cognitive liée à la vieillesse, elle est plus précoce chez les personnes avec trisomie21 (50ans) que dans la population générale.

On ignore l'origine de cette baisse cognitive, elle est multifactorielle : lassitude, perte de repères, fatigabilité, équilibre... On pourra y faire face de diverses manières.

La démence de type Alzheimer concerne beaucoup de personnes avec trisomie21. L'analyse des cerveaux témoigne de lésions de type Alzheimer chez toutes les personnes avec trisomie21 de plus de 40 ans. Cela ne veut pas dire qu'elles ont toutes développé un Alzheimer, mais reste toutefois une donnée importante à avoir à l'esprit. L'atteinte clinique quand elle se développe touche d'abord la mémoire puis le comportement. On constate chez les personnes avec trisomie21 un risque entre 60 et 70% de développer un Alzheimer avant 65 ans. C'est un risque très élevé. L'âge moyen de développement de cette pathologie chez les personnes avec trisomie21 est de 55 ans, un peu plus tôt chez les femmes. Sur les populations étudiées il n'y a pas de lien entre le degré de déficience intellectuelle et Alzheimer, vivre dans un milieu familial semble augmenter la longévité des personnes.

Les particularités de l'Alzheimer chez les personnes avec trisomie21 sont liées à la présence du gène APP¹ sur le chromosome 21. Quand la trisomie est partielle, sans inclusion de ce gène, les personnes ne présentent pas de particularité concernant l'Alzheimer. Inversement les personnes ordinaires qui ont une duplication de ce gène (donc 3 copies du gène APP) ont un risque très important de développer un Alzheimer précoce. Dans les quelques familles porteuses de cette anomalie génétique (duplication APP) 100% des personnes développent un Alzheimer ce qui n'est pas le cas pour les personnes avec trisomie21. On ne peut donc pas lier totalement Alzheimer à 3 copies du gène APP, d'autres facteurs modulent ce développement.

En résumé, le diagnostic d'Alzheimer peut être fait chez les personnes avec trisomie21, il est toutefois plus complexe que chez les personnes ordinaires du fait de leur déficience intellectuelle très variable d'un sujet à un autre. Les tests de dépistage simples sont inutilisables. L'attention doit être attirée par les troubles du comportement, on peut faire des bilans médicaux, des tests neuropsychologiques, une imagerie cérébrale. Le plus simple est de suivre régulièrement les personnes et constater leur évolution. Certains prélèvements peuvent être faits pour des dosages de marqueurs spécifiques. Les marqueurs les plus spécifiques nécessitent une ponction lombaire. Le diagnostic est faisable, pour le moment il n'existe aucun traitement.

Michel Till : Son introduction s'appuie sur certains éléments rappelés par **R. Touraine** : la prévalence importante de cette affection chez les personnes avec trisomie21², et la difficulté d'en faire un diagnostic chez les personnes présentant une déficience intellectuelle. La régression du comportement est un bon indicateur mais nécessite d'éliminer tout un faisceau d'affections qui peuvent aussi être génératrices de régressions, en tenant compte aussi des associations possibles.

¹ Le gène APP code la protéine beta Amyloïde qui s'accumule et forme des plaques dans le cerveau.

² 60% des personnes avec trisomie âgées de 60 ans présentent un Alzheimer

- *La dysthyroïdie* concerne un dérèglement des glandes thyroïdiennes. Dans le vieillissement, il s'agit d'hypothyroïdie manifestée par le ralentissement, la frilosité, une moins bonne efficacité musculaire et idéatoire qui peut rappeler l'Alzheimer. Le diagnostic en est aisé par dosage de la TSH et des anticorps anti thyroïdiens et un traitement de substitution³ possible.
- *La dépression*, complique le diagnostic car elle est aussi souvent présente au début de l'Alzheimer. Elle se manifeste par tristesse et idées noires, anhédonie, perte de l'élan vital. Elle peut être réactionnelle à un deuil, à un changement de vie (retraite, déménagement...). Fréquemment elle peut chez les personnes avec trisomie21 survenir à retardement (2 ou 3 ans après les faits). Le diagnostic peut en être aisé : pleurs, tristesse, repli, mauvaise image de soi... parfois plus compliqué car limité par les capacités d'expression et d'analyse. Certains signes somatoformes peuvent y être associés : sommeil, migraines, mal de ventre... Pour le diagnostic et le suivi thérapeutique il faut faire appel à des psychologues ayant une expérience du handicap voire utilisant des techniques de communication alternatives. Des essais de traitement par psychotropes peuvent être tentés en étant très vigilant sur les effets secondaires et avec des contrôles réguliers.
- *Le SAHOS syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil* Il est très fréquent (autour de 60%). Ce syndrome empêche le cerveau d'effectuer son nécessaire travail de reset pendant le sommeil. Le sommeil est mauvais, le sujet est fatigué dans la journée, ses capacités cognitives baissent. Le diagnostic se fait par polygraphie, polysomnographie et a minima par oxymétrie nocturne. Un traitement par ventilation levant l'obstruction est possible, mais aussi par orthèse mandibulaire ou positionnelle
- *La Maladie cœliaque, vraie intolérance au gluten*. Elle est plus fréquente chez les personnes avec trisomie21 que dans la population générale, c'est une maladie auto immune qui peut être présente dès la naissance ou se développer à un autre moment de la vie. Les signes cliniques sont divers : troubles digestifs, replis, régressions, traits autistiques... le diagnostic se fait par dosage des anticorps complété éventuellement par gastroscopie ou biopsie duodénale. On propose un régime sans gluten.
- *L'isolement sensoriel*, c'est la perte d'entrée des informations visuelles (cataracte, maladie rétinienne, kératocône...) et/ou auditives (bouchons de cérumen). Des troubles de la phonation peuvent aussi engendrer un isolement, la personne n'arrivant plus à se faire comprendre. Tout ceci est à prévenir et corriger aussitôt que possible.
- *Autres causes de régression*,
 - o les douleurs chroniques mal prises en charge (arthrose, scoliose, crises de goutte, douleurs digestives ou gynécologiques)
 - o les néoplasies donnent des douleurs (les cancers sont rares mais peuvent exister dans la trisomie21).

³Traitement par L Thyroxine,

- Les décompensations de maladies connues ayant évolué : cardiopathie, bronchopathie... tout cela évolue mal et demande une révision des traitements.
- Les modifications de l'environnement (rythme, lieu, personnes...), les personnes avec trisomie21 développent beaucoup de rituels qui les sécurisent mais sont très affectés quand ils ne peuvent plus les exercer.

En conclusion, toute altération inexplicquée du comportement devrait donner lieu à un bilan complet. Le prochain webinaire jeudi 2 février portera sur les solutions innovantes dans les modalités, stratégies et dispositifs d'accompagnement.

Les questions :

Lien entre développement cognitif et Alzheimer ? Dans la population générale on sait que plus le niveau cognitif est élevé plus le déclin cognitif est tardif, on pense qu'il en va de même dans la population avec trisomie21. Aujourd'hui, il est compliqué de répondre clairement à cette question car les conditions d'éducation des personnes avec trisomie ont été beaucoup modifiées ces dernières années augmentant leurs compétences. En revanche, il n'en va pas de même pour la population de personnes avec trisomie aujourd'hui âgées qui ont été encore éduquées sans beaucoup de stimulations.

Diagnostic différentiel avec démence fronto temporale ? la DFT est rare mais relativement grave dans la trisomie et se manifeste principalement par des troubles du caractère. Pour le diagnostic, on souhaite avoir une IRM qui donne des indications sur les zones atrophiées différentes dans la DFT et dans Alzheimer.

Traitement pour Alzheimer ? Il n'existe, en dépit de nombreuses recherches sur cette thématique, pas de traitement efficace ni pour la population générale, ni pour la population des personnes avec trisomie. Actuellement l'espérance de vie des personnes avec trisomie21 est limitée par cette absence de traitement. Un essai se met actuellement en place (pas en France) avec des anticorps dirigés contre la molécule APP pour essayer de la bloquer. Ce traitement serait à donner précocement aux personnes avec trisomie21 d'une trentaine d'années car il n'est efficace que préventivement. On attend les résultats de cet essai.

Centres hospitaliers spécifiques pour diagnostic et traitement ? Le centre Lejeune à Paris, Renaud Touraine à Saint Etienne, Michel Till et Damien Salanville à Lyon avec des consultations hospitalières et la possibilité de faire éventuellement des hospitalisations. Les Centres Ressources Mémoire sont aussi habilités pour être efficaces dans la déficience intellectuelle. Un partenariat existe entre la fédération trisomie21 et France Alzheimer donnant lieu à des échanges des Conseils scientifiques et à des formations communes sur l'avancée en âge.

Hypothyroïdie et Alzheimer ? si l'hypothyroïdie est bien traitée elle n'est pas un facteur de risque particulier.

Acide folique ? on ne le prescrit plus, cela ne servait à rien !

Lutte contre le déclin cognitif ? c'est important de poursuivre les stimulations, les demandes, les accompagnements professionnels (orthophonie, kinésithérapie...) tout au long de la vie, l'activité physique, l'hygiène de vie et l'équilibre alimentaire.

Modifications comportementales à 35 ans ? Important de faire un bilan, ce ne peut être encore un Alzheimer, il faut consulter pour en comprendre l'origine (douleur physique ou psychique).

Les rituels ? le rituel rassure le patient et doit être respecté. Il est important dès l'enfance d'être vigilant pour éviter une trop grande ritualisation, apprendre aux enfants à supporter la frustration. Il faut toutefois vérifier que les rituels n'envahissent pas toute la vie du patient, et si c'est le cas engager un travail avec un neuropsychologue soit envisager un traitement médicamenteux (attention aux surdosages, les personnes avec trisomie y sont très sensibles).