



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Progression de la maladie d'Alzheimer et pathologie vasculaire

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2015 à 18h
au Pôle Formation
Par Nadia FREZEL

JURY

Président :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Monsieur le Docteur Philippe DEVOS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

CMRR	Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
ADL	Activities of Daily Living
CDR	Clinical Dementia Rating scale
DRS	Dementia Rating Scale
DWMH	Deep White Matter Hyperintensities
FDRV	Facteurs de risque vasculaire
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
LCS	Liquide cérebrospinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental Test Examination
NIA-AA	National Institute on Aging- Alzheimer's Association
NINDS- ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PVH	Periventricular hyperintensities

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	2
La maladie d'Alzheimer, enjeu diagnostique et de santé publique	2
Variabilité du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer : contribution vasculaire	3
Objectifs de l'étude	4
Patients et méthodes	6
Population de l'étude	6
Evaluation clinique.....	7
Evaluation neuropsychologique	8
Imagerie.....	9
Progression de la maladie	9
Analyse statistique.....	10
Résultats	12
Progression de la maladie d'Alzheimer	12
Description de la population.....	13
Influence des facteurs de risque vasculaire	14
Influence des lésions de substance blanche	17
Influence du profil cognitif	18
Discussion	21
Mesure et variabilité du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer	21
Facteurs de progression de la maladie d'Alzheimer	22
Influence des facteurs de risque vasculaire	24
Influence des lésions de substance blanche	26
Influence du profil cognitif	28
Conclusion.....	31
Références	32

Résumé

Contexte : L'un des aspects encore incompris de la maladie d'Alzheimer (MA) est la variabilité importante de la cinétique du déclin cognitif d'un patient à l'autre. L'identification des facteurs influençant la progression de la MA représente un enjeu pour la prise en charge de la maladie. Il est aujourd'hui établi que les facteurs de risque vasculaire (FDRV) sont associés à un risque accru de développer une MA. L'objectif de l'étude était d'analyser les liens respectifs entre FDRV, lésions de substance blanche profonde (DWMH), profil cognitif et progression de la MA à 3 ans du diagnostic.

Méthodes : Etude rétrospective observationnelle de patients de plus de 65 ans, suivis pendant au moins 3 ans au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille pour une MA possible ou probable, et ayant fait l'objet d'une évaluation initiale standardisée.

Résultats : Deux cent dix-sept patients ont été inclus. Le déclin moyen du score au Mini-Mental Test Examination (MMSE) était de 1,45 points/an. Les FDRV n'étaient pas corrélés aux âges de début des signes ou du diagnostic, au déclin cognitif et aux DWMH. Seul le diabète influençait un sous-score conceptualisation moins bon ($p=0,0359$). Les DWMH étaient corrélées à des performances inférieures de cognition globale ($p=0,0207$) et d'initiation ($p=0,0055$) au diagnostic mais n'influençaient pas la progression de la maladie. Le déclin cognitif à 3 ans était lié à des performances inférieures de cognition globale ($p<0,0001$; $r^2=0,1776$), d'attention ($p=0,0003$; $r^2=0,0786$), d'initiation ($p<0,0001$; $r^2=0,0934$), de construction ($p=0,0296$) et de conceptualisation ($p<0,0001$; $r^2=0,1194$) mais n'était pas corrélé au sous-score mémoire.

Conclusion : Le recueil des FDRV en consultation mémoire ne semble pas avoir de valeur pronostique pour prédire le déclin cognitif. Les DWMH sont associées à un profil cognitif plus dysexécutif mais n'influencent pas directement la progression de la maladie. En revanche, un profil cognitif dysexécutif et attentionnel est associé à un déclin à 3 ans supérieur. Le lien entre pathologie vasculaire et progression de la MA reste donc à démontrer.

Introduction

La maladie d'Alzheimer, enjeu diagnostique et de santé publique

Fortement liée à l'âge, la maladie d'Alzheimer (MA), principale cause de démence dans le monde, est une priorité de santé publique dans nos sociétés vieillissantes. L'organisation mondiale de la santé estime le nombre de personnes affectées par une démence de tout type à 47,47 millions en 2015. Sous l'effet combiné de l'accroissement et du vieillissement de la population, ce chiffre devrait augmenter aux alentours de 75,63 millions en 2030 puis à 135,46 millions en 2050 (1). En France, en 2013, on dénombrait 507 100 personnes présentant une démence dont une MA (2).

C'est à Aloïs Alzheimer, neuropathologiste de l'école de Munich, que l'on doit la première description clinico-pathologique de MA. Le cas princeps est celui d'une femme de 51 ans, Auguste D, admise par son époux à l'Institut pour les Malades Mentaux et les Epileptiques de Francfort en 1901 pour des troubles mnésiques associés à des hallucinations et à une confusion mentale. A son décès en 1906, l'analyse de son cerveau, tirant profit des progrès récents de l'anatomie pathologique, met en évidence pour la première fois plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires, les lésions cardinales de la maladie (3). On mesure rétrospectivement les répercussions de ce cas clinique isolé. Dès lors en effet, la MA devient une pathologie organique et sort de la sphère purement psychique. Accessoirement, l'identification par Aloïs Alzheimer de lésions d'artériosclérose dans ce cas de démence présénile met l'accent dès l'origine sur l'importance de la comorbidité vasculaire.

Depuis 1906, le diagnostic de certitude reste anatomopathologique. Mais l'édition de critères diagnostiques consensuels permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique. Les premiers critères du NINDS-ADRDA en 1984 (4) faisaient de la MA un diagnostic d'exclusion nécessitant d'écarter les autres causes d'atteinte mnésique. Les progrès de la neuropsychologie, l'identification de présentations cliniques atypiques de MA, et le développement de la neuroimagerie (IRM, scintigraphie, tomographie par émission de positons) et de la biologie (biomarqueurs de démence dans

le liquide cébrospinal, LCS) ont transformé le diagnostic. En 2011, les critères du NINDS-ADRDA ont été enfin actualisés (5), et le diagnostic positif s'appuie désormais sur un profil cognitif évocateur et sur des outils paracliniques.

Mais le progrès majeur des nouveaux critères du NIA-AA est d'autoriser le diagnostic au stade pré dementiel. La phase prodromale de la MA correspond à un déficit cognitif léger (ou *Mild Cognitive Impairment*, MCI) associé à une signature de processus neuropathologique de MA (biomarqueurs). Cette phase peut précéder le stade dementiel de plusieurs années (6). Ces critères autorisent un diagnostic plus fiable et plus précoce de la maladie, répondant ainsi à **l'un des deux enjeux thérapeutiques majeurs de la MA**. En effet, l'espoir de freiner l'évolution du processus dégénératif et de préserver l'autonomie des patients est d'autant plus important que le diagnostic est fiable et que la prise en charge thérapeutique est précoce. Le deuxième enjeu, encore largement insatisfait, est d'identifier les facteurs influençant la progression de la MA une fois le diagnostic posé. Les appréhender ouvrirait la voie à de nouvelles cibles et perspectives thérapeutiques.

Variabilité du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer : contribution vasculaire

En quinze ans, les avancées de la connaissance de la physiopathologie de la MA ont permis une révolution du diagnostic. D'innombrables études se sont intéressées aux facteurs précipitants la conversion des troubles cognitifs légers en MA ou aux marqueurs cliniques et paracliniques permettant d'identifier une MA prodromale devant un trouble cognitif léger (7). En revanche, **les facteurs influençant la rapidité du déclin cognitif une fois le diagnostic de MA posé restent largement inconnus**.

De nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs expliquant l'hétérogénéité de la progression de la MA (8). Des caractéristiques démographiques (9), la présence de comorbidités (10) ou certains profils cliniques (11,12) peuvent rendre compte d'une part de cette variabilité. Dans l'ensemble cependant, ces facteurs ne contribuent qu'à une part infime de la variabilité de la progression de la MA, qui reste largement inexpliquée.

Parmi les potentiels facteurs contribuant à la progression de la MA, les facteurs de risque et la pathologie vasculaires font l'objet d'une attention particulière. Selon les conceptions récentes, la fréquence des lésions vasculaires dans la MA n'est pas que le reflet de l'association aléatoire de deux pathologies fréquentes (13,14). Il existerait une synergie vasculo-dégénérative bidirectionnelle, la pathologie Alzheimer altérant les fonctions vasculaires et les lésions vasculaires favorisant le processus pathologique de la MA [pour revue voir (13,15)].

Allant dans le sens de cette hypothèse, de multiples études prospectives ont rapporté une association entre la présence de FDRV et l'incidence de démences [revue dans (16)]. Selon une méta-analyse récente, un tiers des cas de MA dans le monde est lié à 7 facteurs de risque modifiables faisant la part belle aux FDRV (bas niveau d'éducation, HTA ou obésité à l'âge moyen de la vie, diabète, sédentarité, tabagisme et dépression) (17). Une étude longitudinale de 20 ans portant sur 1409 adultes montre que l'incidence de la démence (remplissant les critères de MA dans 80% des cas) peut être prédite par l'association d'un âge avancé, d'un bas niveau éducation, d'une HTA, d'une hypercholestérolémie et d'une obésité (18).

Mais un facteur de risque de développer une MA ne constitue pas forcément un facteur pronostique une fois la maladie diagnostiquée. Et en effet, la contribution des FDRV et de leurs conséquences dans les MA avérées est moins bien établie [revue dans (16)].

Objectifs de l'étude

Le centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille a ouvert en 1991 un centre mémoire. Les objectifs de ce centre étaient triples : diagnostic et suivi, enseignement et formation, et recherche. Le fonctionnement est basé sur une équipe pluridisciplinaire et un bilan diagnostique standardisé (évaluation clinique, neuropsychologique et comportementale, biologique, et imagerie, suivi régulier). Depuis de nombreuses années, le Centre mémoire de ressources et de recherche (CMRR) du CHRU de Lille, collige l'ensemble des données cliniques et paracliniques des patients suivis en son sein dans une base de données nommées initialement 4D puis 4D nord.

Dans ce contexte, nous avons souhaité mettre à profit l'exhaustivité de notre base de données pour étudier l'influence des FDRV et de leurs conséquences sur le profil cognitif et la progression de la MA du sujet âgé. **Cette étude confronte les FDRV, le profil cognitif et la charge vasculaire en IRM au déclin cognitif à 3 ans dans des MA du sujet âgé à un stade débutant ou modéré, définies selon les critères diagnostiques du NIA-AA de 2011.** Nos objectifs étaient triples : analyser l'influence des FDRV sur la progression, le profil cognitif et les lésions de substance blanche en IRM ; analyser l'influence des lésions de substance blanche sur la progression et le profil cognitif ; enfin analyser l'influence du profil cognitif sur la progression de la MA.

Patients et méthodes

Population de l'étude

Nous avons sélectionné, au sein de la base de données 4D du CMRR de Lille, les patients dont le premier signe était apparu à 65 ans ou plus suivis au CMRR au moins une fois entre 2012 et 2014, présentant une MA possible à probable définie initialement selon les critères de Mc Khann de 1984 (4) redéfinie secondairement selon les nouveaux critères de 2011 (5,6).

Les critères d'inclusion, détaillés dans le tableau 1, étaient assez stricts : le diagnostic de MA possible ou probable devait être posé dès l'évaluation initiale, au besoin avec l'aide des biomarqueurs, et le diagnostic final devait rester celui d'une MA comme diagnostic unique ou associé.

Sur les 1082 patients de la file active 2012-2013-2014, 217 patients au final remplissaient nos critères d'inclusion (Figure 1). Pour mémoire, sur les 217 patients, 41 ont participé à des études de cohorte et 6 à des essais thérapeutiques.

Tableau 1 : Critères d'inclusion

- Patients suivis au CMRR de Lille entre 2012 et 2014 ayant consenti à participer à la base de données 4D
- âge au diagnostic ≥ 65 ans
- Suivi au CMRR ≥ 3 ans \pm 3 mois, avec MMSE (19) disponible à T0 et à T=3 \pm 1 ans
- Diagnostic initial de MA possible ou probable (incluant les MA prodromales définies comme déclin cognitif léger et biomarqueurs du LCS positifs et les formes atypiques correspondant au moins en partie à un processus de type Alzheimer selon les biomarqueurs du LCS), que le diagnostic soit unique ou associé (démence mixte)
- Diagnostic final de MA possible ou probable au terme du suivi, comme diagnostic unique ou associé
- Evaluation neuropsychologique incluant MMSE et score DRS (Dementia Rating Scale) de Mattis (20) disponible dans les 6 mois entourant le diagnostic
- MMSE initial ≥ 10 .

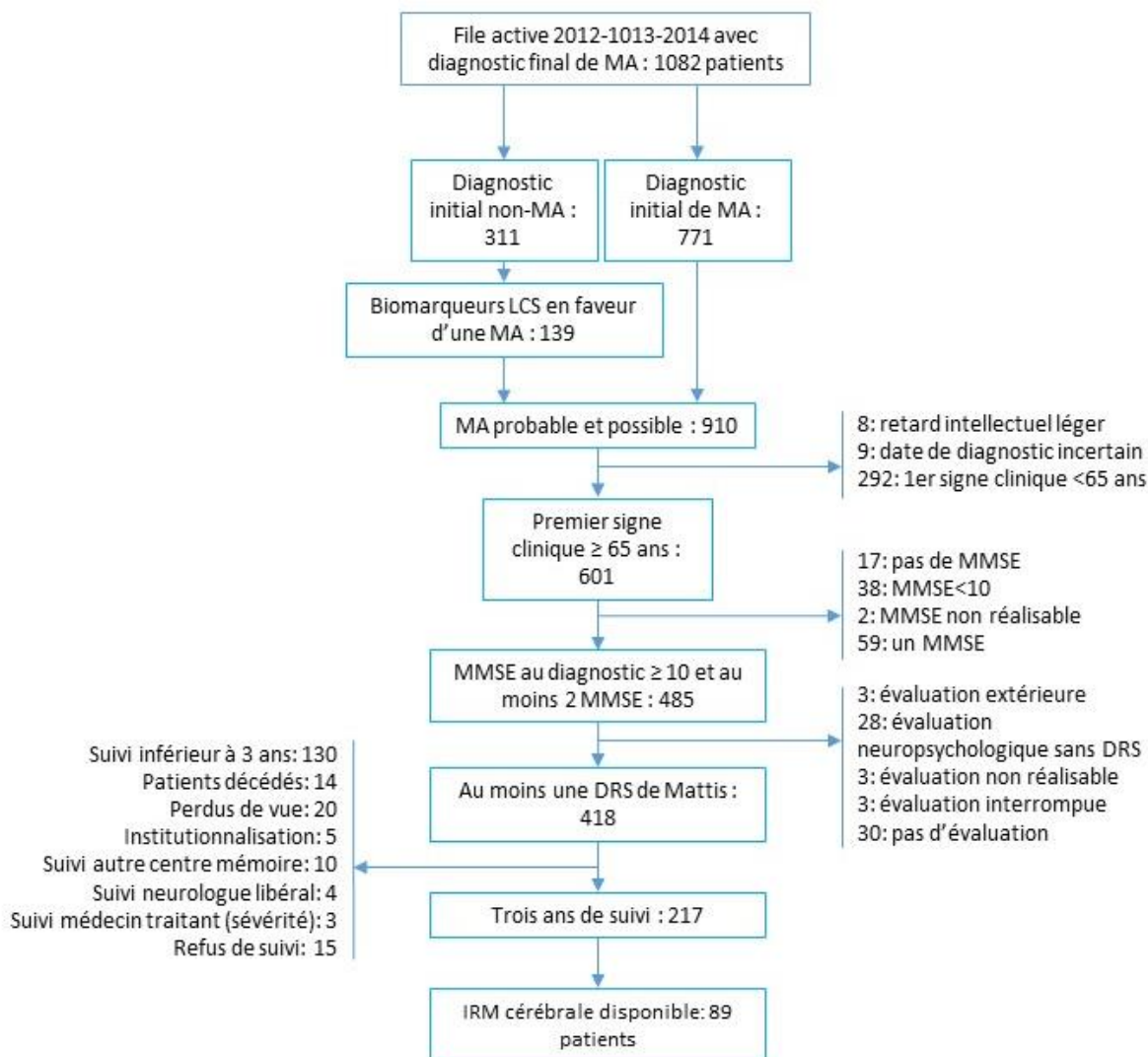


Figure 1: Diagramme de flux

Evaluation clinique

Les différents facteurs étudiés ont été recueillis au moyen d'une évaluation standardisée réalisée dans le service pour chaque patient. Le niveau de scolarisation pour chaque patient était classé en 3 catégories : primaire (certificat d'études ou en deçà), secondaire (niveau collège, brevet, lycée, baccalauréat, CAP, BEP) ou supérieur (au-delà du baccalauréat). La variable d'isolement social définissait les patients vivant seul au domicile sans famille. Nous avons également recueilli l'âge au diagnostic et l'âge des premiers symptômes.

Concernant les facteurs de risque vasculaires, l'HTA était définie par un antécédent personnel d'HTA ou la prise d'un traitement antihypertenseur ; la dyslipidémie par un antécédent personnel de dyslipidémie ou la prise d'un hypolipémiant ; le diabète par un antécédent de diabète ou la prise de traitements antidiabétiques ; le tabagisme par un antécédent de consommation tabagique sevrée ou non ; l'alcoolisme par une consommation de plus de 3 verres/jour chez l'homme et de plus de 2 verres/jour chez la femme sevrée ou non. Les comorbidités étaient recueillies parmi les antécédents psychiatriques (dépression sévère, maladie bipolaire, psychose, schizophrénie), les pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, coronaropathie, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, fibrillation auriculaire), les pathologies neurologiques (accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, épilepsie, maladie de Huntington), tout traumatisme crânien, toute néoplasie, les dysthyroïdies, le syndrome d'apnées du sommeil, les autres maladies générales (insuffisances rénale, hépatique, et respiratoire chronique, maladie infectieuse chronique, maladie de système) et les carences en vitamine B12 et folates.

Concernant la prise en charge thérapeutique, seul le recours à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été recueilli. Les patients étaient séparés en deux groupes : ceux recevant un traitement pendant plus de 50% de la période de suivi étaient jugés comme traités ; ceux recevant un traitement pendant moins de 50% de la période de suivi étaient jugés comme non traités.

Evaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique au diagnostic était réalisée par des neuropsychologues entraînés. Cette évaluation initiale comportait obligatoirement une échelle DRS (Dementia Rating Scale) de Mattis, dont les résultats étaient déclinés en un score global sur 144 points et 5 sous-scores : attention (37 points), initiation/persévération (37 points), construction (6 points), conceptualisation (39 points), et mémoire (25 points) (20,21).

Imagerie

Quatre-vingt neuf patients avaient une IRM encéphalique disponible dans leur dossier datant de la période du diagnostic ($T0 \pm 1$ an). L'imagerie était systématiquement relue en aveugle par un examinateur unique (NF) ayant reçu une formation spécialisée*. Pour chaque patient, le score de Fazekas a été estimé sur des coupes transversales T2/FLAIR (22). Il s'agit d'un score semi-quantitatif en 4 points évaluant le volume et le caractère confluent des hypersignaux T2/FLAIR de la substance blanche (0 : pas d'hypersignaux, 3 : nombreux hypersignaux larges et confluent). Nous avons appliqué ce score à la substance blanche profonde (DWMH ou *deep white matter hyperintensities*) et aux régions périventriculaires (PVH ou *periventricular hyperintensities*).

Progression de la maladie

Concernant le déclin cognitif, ce dernier a été évalué grâce aux MMSE. Selon les critères d'inclusion, le score au diagnostic et le score à 3 ans de suivi étaient disponibles. En ce qui concerne le MMSE à 3 ans, tout MMSE réalisé à 3 ans plus ou moins 3 mois était utilisé comme tel. Lorsque nous ne bénéficions pas de données de MMSE dans cet intervalle, nous avons réalisé une estimation du MMSE à 3 ans en posant une hypothèse de linéarité sur l'intervalle formé par les 2 MMSE entourant la date des 3 ans et compris dans l'intervalle 3 ans ± 1 an. Cette estimation a été réalisée pour 12 des 217 patients inclus qui n'avaient pas de score de MMSE à 3 ans ± 3 mois. La progression de la MA a ainsi été estimée comme la différence entre le MMSE initial et le MMSE à 3 ans (Δ MMSE).

* Nadia Frézel (NF) a été formée par le Dr Christine Delmaire

Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits sous forme de fréquences (pourcentage). Les paramètres quantitatifs ont été exprimés sous forme de moyenne (\pm écart-type) ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions.

Dans un premier temps, nous avons étudié les FDRV (HTA, hypercholestérolémie, tabagisme, diabète et alcoolisme). Le Δ MMSE a été comparé facteur par facteur entre les patients qui présentaient le facteur étudié et ceux qui ne le présentaient pas. Pour cela, un modèle d'analyse de covariance ajusté sur le MMSE initial a été réalisé. Le nombre de FDRV (0, 1, 2 ou plus de 3) a également été analysé de la même manière.

Afin d'étudier le lien entre chacun des FDRV et le profil cognitif au diagnostic (score global DRS de Mattis, sous-scores attention, initiation, conceptualisation, construction et mémoire), nous avons réalisé un test de Student si les données étaient réparties suivant une loi normale et un test de Wilcoxon sinon. Le nombre de FDRV (0, 1, 2 ou plus de 3) a été analysé grâce à une analyse de variance (si les données suivaient une loi normale) ou un test de Kruskal-Wallis (sinon). Concernant le sous-score construction, nous l'avons binarisé (score construction <6 VS score construction=6) puis croisé avec chacun des FDRV par un test du χ^2 .

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux données d'IRM (lésions de la substance blanche profonde et lésions périventriculaires), pour lesquelles le regroupement suivant a été réalisé : peu de lésions (score Fazekas 0 ou 1) versus beaucoup de lésions (score Fazekas 2 ou 3). Les 2 groupes ainsi créés ont été comparés sur le Δ MMSE grâce à une analyse de covariance (ajustée sur le MMSE initial).

Nous avons également comparé le profil cognitif au diagnostic (score global DRS de Mattis, sous-scores attention, initiation, conceptualisation, construction et mémoire) entre les patients présentant peu de lésions et ceux en présentant beaucoup. Pour cela, un test de Student ou de Wilcoxon a été mis en œuvre pour chacun des scores. Le sous-score construction a, à nouveau, été binarisé (score construction <6 versus score construction=6) puis croisé avec les lésions de la substance blanche profonde (peu de lésions versus beaucoup de lésions) par un test du χ^2 .

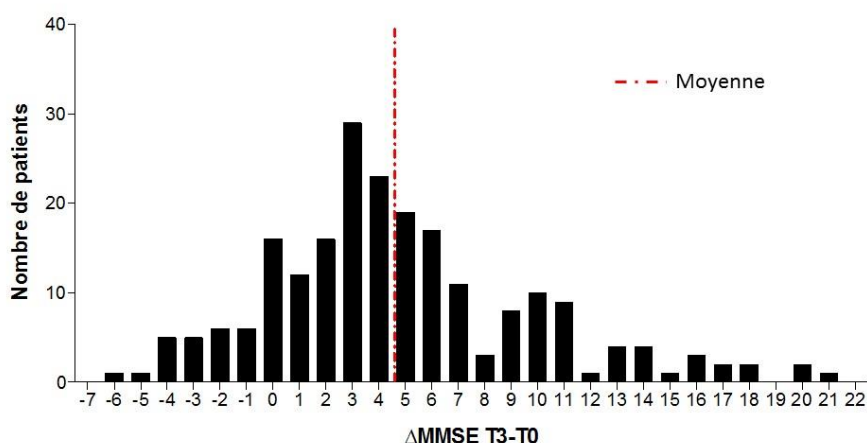
Enfin, nous avons étudié le Δ MMSE en fonction du profil cognitif au diagnostic. Une régression linéaire (ajustée sur le MMSE initial) a été réalisée pour le score global DRS de Mattis ainsi que chacun de ses sous-scores afin de voir si ceux-ci permettaient d'expliquer le déclin du MMSE.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3. Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests statistiques a été fixé à 5%.

Résultats

Progression de la maladie d'Alzheimer

Deux cent dix-sept patients suivis au CMRR de Lille pendant au moins 3 ans pour une MA de début tardif (≥ 65 ans) ont été inclus dans l'étude. La progression de la MA a été estimée par le déclin du MMSE au cours des 3 années de suivi (Δ MMSE). Dans cette population, le déclin moyen du MMSE sur 3 ans était de 4,35 points, soit un déclin annuel moyen de 1,45 points en concordance avec les données de la littérature (1) ([Figure 2](#)).



[Figure 2](#): Distribution de fréquence du déclin du MMSE dans la population de l'étude

L'analyse subjective de la distribution de fréquence ([figure 2](#)) montre que la majorité de notre population présentait un déclin homogène sur 3 ans (Δ MMSE \in [3;6], $n=70$ [34%]). Se distinguaient néanmoins une population de patients non déclineurs (Δ MMSE <3 , $n=78$ [38%]) et une population de patients déclineurs rapides (Δ MMSE >6 , $n=57$ [28%]).

Dans les cohortes de MA, le déclin moyen du MMSE ne peut pas être assimilé à une courbe linéaire (8,23). Dans notre série, il existait une corrélation faible mais significative entre la valeur de MMSE de départ et le Δ MMSE à 3 ans ($p=0,0485$; $r=0,13$), les patients ayant un score initial plus élevé tendant à décliner davantage sur 3 ans. En conséquence,

un ajustement sur le MMSE de départ a été réalisé pour l'ensemble des comparaisons et analyses de corrélations réalisées dans ce travail.

Description de la population

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 77,6 ans ($\pm 5,2$). Notre population comportait 138 femmes soit 63,6% de l'ensemble, ce qui correspond aux données de la littérature (8). Cent vingt et un patients (55,8%) n'avaient pas été scolarisés ou avaient un niveau d'études équivalent au primaire, 68 (31,3%) un niveau d'études secondaire et 28 (12,9%) un niveau d'études supérieur. Cent trente-cinq (67,2%) avaient un mode de vie familial (vivant en couple ou avec leurs enfants). Nous comptons 198 patients droitiers (91,2%), 11 gauchers (5,1%) et 8 ambidextres (3,7%). Le nombre moyen de pathologies associées (comorbidités) était de 2,8 ($\pm 1,4$) (Tableau 2).

Paramètre étudié	Population totale (n=217) ^a	p-value ^b
Sexe Masculin (%)	79 (36,4%)	p= 0,4228
Latéralité droite (%)	198 (91,2%)	p= 0,2353
Age au diagnostic (\pm DS)	77,6 ($\pm 5,2$)	p= 0,0887 r ² = 0,0330 ^c
Niveau scolaire (%)	Primaire 121 (55,8%)	p= 0,4391
	Secondaire 68 (31,3%)	
	Supérieur 28 (12,9%)	
Isolement social (%)	66 (32,8%)	p= 0,4753
Comorbidités (nombre d'antécédents personnels significatifs) (\pm DS)	2,8 ($\pm 1,4$)	p= 0,0934 r ² = 0,0326 ^c
Antécédents familiaux de démence	72 (35,8%)	p= 0,1462

^a Les données sont exprimées sous la forme fréquence (pourcentage) ou moyenne (écart-type)

^b Analyse de covariance ou régression linéaire du déclin du MMSE ajustée sur le MMSE initial

^c Carré du coefficient de corrélation entre le déclin du MMSE et la droite de régression du modèle; c'est le pourcentage de variabilité du déclin expliqué par le modèle

Tableau 2: Description de la population et comparaison du Δ MMSE en fonction de chaque paramètre

Aucun de ces paramètres n'était corrélé à la progression de la MA, définie par le déclin du MMSE sur 3 ans (Tableau 2).

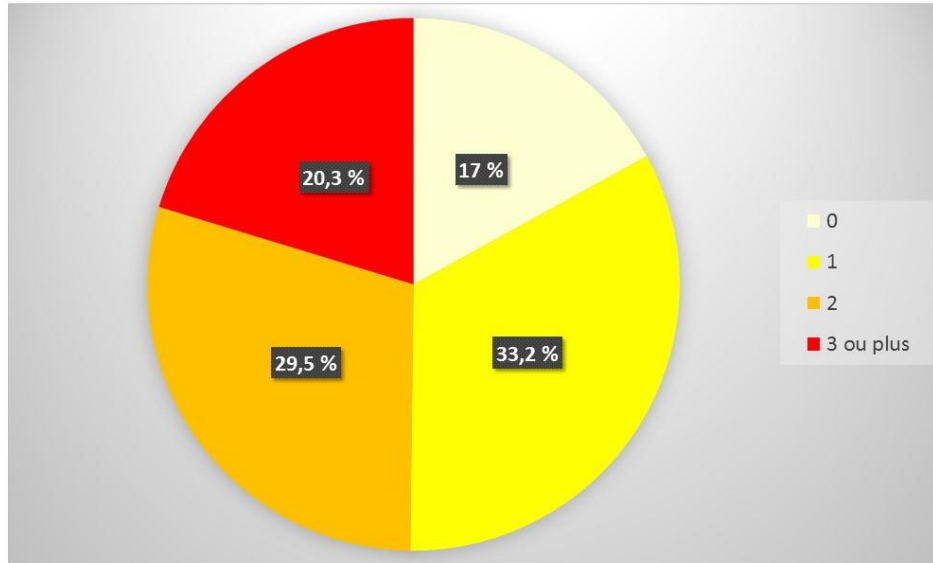
Dans notre population, 177 patients (82%) ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase sur au moins 50% de la durée du suivi. Là encore, il n'y avait pas

de différence significative de Δ MMSE entre patients traités et patients non traités ($p=0,3231$).

Influence des facteurs de risque vasculaire

Démographie des facteurs de risque vasculaire

Concernant les FDRV, 37 (17%) patients n'en avaient aucun, 72 (33,2%) et 64 (29,5%) en possédaient un ou 2, respectivement, et 44 (20,3%) patients en avaient 3 ou plus (Figure et tableau 3). Le FDRV le plus représenté était l'HTA (61,3% des patients, tableau 4). Il n'y avait pas de lien entre nombre de FDRV, âge de début des symptômes et âge au diagnostic ($p=0,88$ et $p=0,97$, respectivement). En revanche, le sexe masculin était d'autant plus représenté que le nombre de FDRV était élevé ($p=0,005$). (Figure et tableau 3)



Nombre de FDRV	Nombre de patients	Sexe (% d'hommes)	Age moyen au diagnostic (±écart-type)	Age moyen aux premiers symptômes (±écart-type)
0	37	27,0%	77,5 (±3,8)	73,9 (±3,8)
1	72	29,2%	77,9 (±5,9)	74,8 (±6,5)
2	64	34,4%	77,5 (±5,6)	74,4 (±6,1)
3 et +	44	59,1%	77,7 (±4,5)	74,5 (±4,4)
Total	217	36,4%	77,6 (±5,2)	74,3 (±2,58)

Figure et tableau 3: Répartition par sexe, âge moyen au diagnostic et âge moyen des premiers symptômes en fonction du nombre de facteurs de risque vasculaire

Influence des facteurs de risque vasculaire sur la progression, le profil cognitif et l'imagerie

L'analyse individuelle des FDRV ne montrait pas de lien avec le Δ MMSE (Tableau 4). De la même manière, le nombre de FDRV n'était pas lié au déclin du MMSE à 3 ans ($p=0,4830$) (Figure 4).

Facteur de risque vasculaires	N (%) ^a	P-valeur ^b
HTA	133 (61,3%)	0,2270
Hypercholestérolémie	115 (53,0%)	0,1450
Tabagisme	54 (34,9%)	0,5206
Diabète	33 (15,2%)	0,9618
Exogénose	40 (18,4%)	0,1104
Antécédents familiaux cardiovasculaires	83 (41,7%)	0,6888

^a Fréquence (pourcentage) de patients présentant le facteur de risque étudié

^b Analyse de covariance du déclin du MMSE à 3ans ajustée sur le MMSE initial

Tableau 4: Influence des facteurs de risque vasculaire sur le déclin cognitif à 3 ans

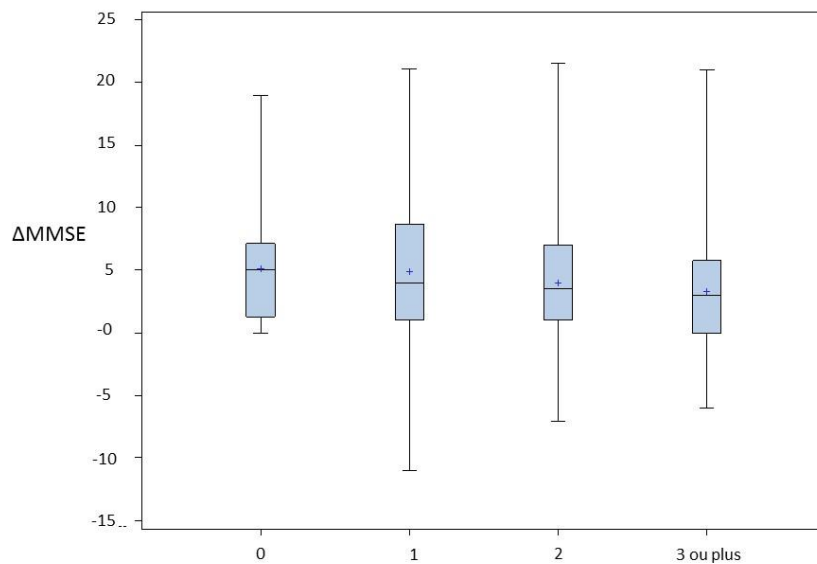


Figure 4: Influence du nombre de facteur de risque sur le déclin cognitif

En ce qui concerne le lien entre FDRV (HTA, diabète et nombre de FDRV) et profil cognitif, seul le diabète était faiblement lié à de moins bonnes performances dans le sous-score conceptualisation de la Mattis ($p=0,0359$). Dans le groupe diabétique, la médiane était de 32 [26,5 ; 35] alors que dans le groupe non diabétique, elle était de 34,5 [30 ; 37].

Enfin, il n'existait pas de lien entre le nombre de FDRV et les lésions de la substance blanche ($p=0,86$ pour Fazekas DWMH et $p=0,81$ pour Fazekas PVH).

En somme, la présence de FDRV telle que nous la déterminons ne semble avoir aucune influence déterminante sur le profil cognitif et l'imagerie ni de valeur pronostique sur la progression de la MA dans notre population de patients suivis au CMRR. Dans la suite de l'étude, nous avons répété les analyses en considérant les lésions de substance blanche, qui représentent les répercussions possibles de FDRV non traités ayant évolué sur une longue période.

Influence des lésions de substance blanche

Les données IRM ont pu être recueillies chez 89 patients (41%). Pour éviter tout biais de sélection, nous avons vérifié que le groupe de patients sans IRM disponible était en tout point comparable au groupe avec IRM disponible en terme de MMSE initial, d'âge au diagnostic, de sexe et de niveau d'étude.

Nous nous sommes principalement intéressés aux hypersignaux de la substance blanche profonde (estimés par le score de Fazekas DWMH). Contrairement aux hypersignaux périventriculaires dont le substratum pathologique est varié (démýélinisation, inflammation ou gliose subépendymaire, etc.), les hypersignaux de la substance blanche profonde sont beaucoup plus constamment liés à des lésions ischémiques d'origine microvasculaire (24).

Concernant la progression de la MA, les lésions de substance blanche profonde (DWMH) comme les lésions périventriculaires (PVH) n'étaient pas liées au Δ MMSE ($p=0,6114$ et $p=0,3166$ respectivement). Le sous-groupe DWMH=3 pris isolément ($n=12$) présentait une tendance à progresser plus rapidement (Δ MMSE à $7,7\pm 6,7$ contre $4,3\pm 5$ pour le groupe Fazekas 0-2, $n=77$) sans que cela ne soit significatif ($p=0,0669$).

Nous avons ensuite analysé s'il existait un lien entre les lésions de substance blanche profonde et le profil cognitif au moment du diagnostic. Ces lésions semblent être corrélées à de moins bonnes performances cognitives globales sur l'échelle DRS de

Mattis ($114,2 \pm 11,94$ pour le groupe Fazekas 0-1 contre $107,4 \pm 13,91$ pour le groupe Fazekas 2-3 ; $p=0,0207$), liées en particulier à de moins bons résultats au sous-score initiation ($28,77 \pm 5,21$ pour le groupe Fazekas 0-1 contre $25,03 \pm 6,73$ pour le groupe Fazekas 2-3 ; $p=0,0055$) (Figure 5).

Echelle Cognitive						
Score de Fazekas	Globale ^a	Attentionnelle ^a	Initiation ^a	Construction ^b	Conceptualisation ^a	Mémoire ^a
0-1	114,2 ($\pm 11,94$)	33 [31;34]	28,77 ($\pm 5,21$)	28 (62%)	34 [29;37]	15 [12;17]
2-3	107,37 ($\pm 13,91$)	33 [30;34,5]	25,03 ($\pm 6,73$)	24 (68%)	33 [26,5;35]	13 [12;14]
<i>p</i>	0,0207 ^c	0,6807 ^c	0,0055 ^c	0,5548 ^d	0,1920 ^c	0,1586 ^c

^a Les données sont présentées sous la forme moyenne (\pm écart-type) ou médiane [intervalle interquartile]

^b Les données représentent l'effectif (pourcentage) de patients avec un score de construction valant 6

^c *P*-valeur du test de Student ou de Wilcoxon

^d *P*-valeur du test du chi2

Figure 5: Lien entre lésions de substance blanche profonde et profil cognitif au diagnostic

Si les FDRV au moment du diagnostic ne semblent pas avoir d'influence déterminante sur le profil cognitif ou la progression, les lésions vasculaires parenchymateuses sont en revanche liées à un fléchissement des performances cognitives, notamment dans certains sous-scores de l'échelle DRS de Mattis explorant les fonctions exécutives. Les patients présentant une pathologie de substance blanche étendue tendraient à progresser plus vite.

Influence du profil cognitif

Indépendamment des FDRV et de leurs répercussions, nous avons voulu analyser l'influence du profil cognitif sur la progression de la MA telle que déterminée par le déclin du MMSE à 3 ans. Contrairement aux résultats observés avec le MMSE, le déclin cognitif à 3 ans est inversement corrélé aux performances globales à l'échelle DRS de Mattis ($p < 0,0001$). Plus le score initial à l'échelle DRS de Mattis est élevé, moins le déclin cognitif à 3 ans est sévère. A elles seules, les performances cognitives à l'échelle DRS de Mattis

rendent compte de 17,7% de la variabilité du déclin du MMSE à 3 ans (en ajustant sur le MMSE de départ).

L'analyse dans le détail des sous-scores de la DRS de Mattis montre que ce sont les sous-scores évaluant les fonctions exécutives (sous-score d'initiation et de conceptualisation) et attentionnelles qui sont les mieux corrélés à la progression de la MA (Tableau et figure 6). En contrepartie, les sous-scores évaluant les fonctions visio-spatiales et mnésiques sont peu ou non corrélés avec la progression (Tableau et figure 6).

	<i>P-valeur</i> ^a	<i>r</i> ^{2b}
Mattis totale	<0,0001*	0,1776
Attention	0,0003*	0,0786
Initiation	<0,0001*	0,0934
Construction	0,0296*	0,0342
Conceptualisation	<0,0001*	0,1194
Mémoire	0,2069	0,0142

*résultats significatifs

^a Régression linéaire du déclin du MMSE ajustée sur le MMSE initial

^b Carré du coefficient de corrélation entre le déclin du MMSE et la droite de régression du modèle; c'est le pourcentage de variabilité du déclin expliqué par le modèle.

Tableau 6: Lien entre profil cognitif au diagnostic et déclin à 3 ans

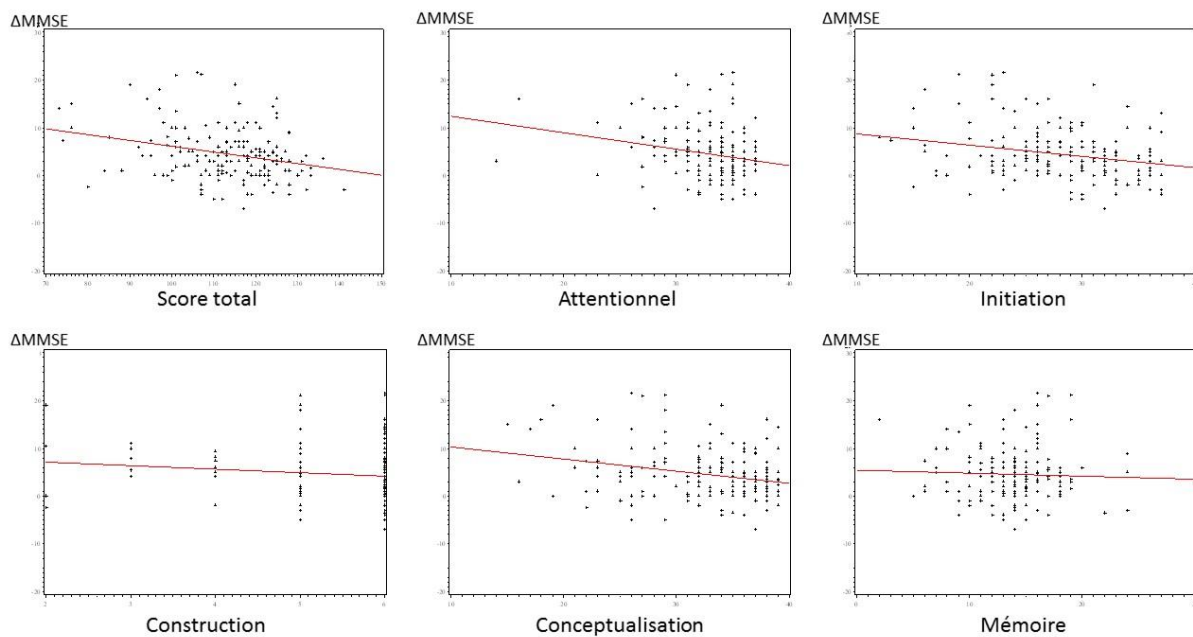


Figure 6: Droite de régression du déclin cognitif en fonction des performances cognitives au diagnostic (non ajusté sur le MMSE initial)

Discussion

Cette étude observationnelle montre que dans une population de 217 patients présentant une MA de début tardif suivis en CMRR, les FDRV tels qu'ils sont habituellement colligés ne semblent pas avoir d'influence déterminante sur le profil cognitif, la charge vasculaire en imagerie et la progression de la maladie à 3 ans. Les lésions de la substance blanche profonde, en partie liées aux répercussions de FDRV anciens et mal contrôlés sur le parenchyme cérébral, sont en revanche associées à des performances cognitives moins élevées dans un sous-score s'intégrant aux fonctions exécutives et à une tendance à une progression plus rapide. A l'inverse des FDRV, l'identification d'un fléchissement précoce des fonctions exécutives, caractéristique du déclin cognitif vasculaire sans en être spécifique, a une vraie pertinence pronostique. Dans notre série, le fléchissement exécutif est très significativement corrélé à la progression de la MA, rendant compte à lui seul de près d'un cinquième de sa variabilité.

Mesure et variabilité du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer

La progression de la MA est caractérisée par sa forte variabilité d'un patient à l'autre (5). Toutes les variantes existent entre des maladies indolentes pendant plusieurs années (25,26), et des maladies évoluant en quelques mois vers la perte d'autonomie et le décès, mimant une maladie à prions (23,27). Il n'existe pas de définition consensuelle de déclin cognitif rapide dans la MA. Les études divergent, parlant de déclin rapide à partir de 3 à 8 points de MMSE perdus par an (28) ! Dans notre série, le déclin annuel du MMSE était concordant avec les données de la littérature (25,26,29). Avec 28% de patients déclinant de >2 points de MMSE par an, la proportion de MA rapidement progressive semble en deçà de la plupart des études (revues dans (30)) mais en concordance avec certaines (31). Cette discordance s'explique peut-être par notre population parfaitement caractérisée de MA répondant aux critères du NIA-AA, écartant des présentations atypiques qui avaient peut-être été incluses dans les études antérieures aux nouveaux critères.

Pouvoir identifier les patients à risque de déclin cognitif rapide reste un défi de la prise en charge de la MA. En concentrant les ressources et les interventions humaines sur cette population fragile, une prise en charge anticipatoire permettrait de diminuer le fardeau des aidants et de maintenir les patients à domicile dans les meilleures conditions. Distinguer des groupes de patients à potentiels évolutifs différents serait par ailleurs crucial pour la recherche clinique, pour limiter les biais des essais thérapeutiques en s'efforçant de sélectionner des maladies homogènes dans leur progression. Les groupes de MA d'évolution rapide pourraient même être la cible privilégiée des essais thérapeutiques de neuroprotection, de façon à raccourcir le délai de suivi nécessaire pour juger de l'efficacité du traitement.

Cependant, malgré les enjeux, les facteurs influençant le déclin cognitif restent inconnus pour la plupart.

Facteurs de progression de la maladie d'Alzheimer

Certains profils cliniques ont été identifiés à plusieurs reprises comme pouvant influencer la progression.

Les facteurs démographiques comme l'âge jeune (9,26,32) et un niveau d'éducation plus élevé (9,33,34) sont le plus souvent liés à un déclin cognitif plus rapide. Au-delà des comorbidités vasculaires que nous traiterons plus loin, le nombre de comorbidités, reflet de la fragilité des patients (35), a été également corrélé au déclin cognitif (10). Les comorbidités psychiatriques comme la présence d'une dépression à un an du diagnostic (11) ou la présence précoce de symptômes psychotiques au cours du suivi (23) seraient également des facteurs péjoratifs. Des facteurs biologiques comme l'hyperhomocystéinémie (36), une diminution du taux d'Abeta42 (37) ou une élévation du taux de protéine Tau (38) dans le liquide cébrospinal (LCS) seraient également associés à un déclin cognitif accéléré ([Tableau 7](#)).

Dans notre population, l'isolement social n'influçait pas la progression de la maladie, comme l'ont montré les études PAQUID (31) et SAFES (39). En revanche, dans ces mêmes études dont l'effectif était considérable, le fardeau de l'aidant accentuait la

progression de la maladie. Dans notre étude, ni le niveau de scolarisation ni les comorbidités n'étaient corrélés au déclin cognitif. Cette discordance avec la littérature peut s'expliquer par les modalités de recueil du niveau de scolarisation de notre base de données. Le nombre d'années d'études pourrait être un outil plus fin.

Mais nos résultats négatifs reflétaient certainement aussi notre faible effectif. Dans la même ligne, nous n'avons pas montré de différence d'évolution entre patients traités et non traités, alors que nombre d'études ont démontré l'effet positif des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur le MMSE (40). Ces études cependant portaient sur des effectifs supérieurs. Notre groupe non traité était très restreint (>80% des patients étaient traités) et sa comparabilité avec le groupe placebo des études est sujette à caution, puisqu'il s'agissait de sujets présentant une contre-indication ou intolérants aux inhibiteurs.

Catégorie	Facteur pronostique	Influence sur la vitesse de déclin	Population de l'étude	Référence
Facteurs démographiques	Age jeune	Positive	N=328	<i>Tschanz, 2011</i>
		Positive	N=150	<i>Sakurai, 2012</i>
		Positive	N=421	<i>Koss, 1996</i>
	Age avancé	Négative	N=471	<i>Bernick, 2012</i>
	Niveau d'éducation élevé	Positive	N=150	<i>Sakurai, 2011</i>
Positive		N=494	<i>Wilson, 2004</i>	
Positive		N=670	<i>Bruandet, 2008</i>	
Antécédents familiaux de démence	Nulle	N=471	<i>Cortes, 2006</i>	
Comorbidités	Nombre de comorbidité	Positive	N=170	<i>Aubert, 2015</i>
	Inflammation chronique systémique	Positive	N=300	<i>Holmes, 2009</i>
	Dépression à 1 an	Positive	N=119	<i>Spaletta, 2012</i>
Symptômes psychiatriques	Apathie	Positive	N=354	<i>Starkstein, 2006</i>
	Symptômes psychotiques	Positive	N=201	<i>Wilkosz, 2010</i>
	Hallucinations	Positive	N=456	<i>Scarmeas, 2005</i>
Paramètres cognitifs	Déclin cognitif sévère au diagnostic	Positive	N=45	<i>Marra, 2000</i>
		Positive	N=150	<i>Atchison, 2007</i>
	Syndrome dysexécutif	Positive	N=943	<i>Mez, 2013</i>
		Positive	N=181	<i>Butters, 2006</i>
	Difficultés exécutives et langagière précoces	Positive	N=153	<i>Tosto, 2015</i>
Biologie	Troubles praxiques	Positive	N=29	<i>Smith, 2001</i>
	Hyperhomocystéinémie	Positive	N=123	<i>Qiao, 2014</i>
	Niveau bas ABéta 42 dans le LCS	Positive	N=74	<i>Vlachos, 2012</i>

Tableau 7 : Facteurs influençant la vitesse du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer : revue de littérature.

POSITIVE : accélère le déclin cognitif ; NEGATIVE : ralentit le déclin cognitif ; NULLE : pas d'effet sur le déclin cognitif

Dans l'ensemble, ces différents facteurs n'expliquent qu'une infime partie du déclin cognitif dans la MA. Ils sont surtout difficilement modifiables. Les FDRV au contraire font l'objet de traitements efficaces en prévention primaire ou secondaire. L'étude de leur influence sur la progression de la MA est par conséquent pertinente dans l'optique d'une prévention tertiaire (41).

Influence des facteurs de risque vasculaire

Les résultats de la littérature évaluant l'influence des FDRV sur le déclin cognitif sont particulièrement discordants (Tableau 8).

Concernant l'HTA en premier lieu, une association entre HTA et rapidité du déclin cognitif a été trouvée à plusieurs reprises (9,36,42). Il faut distinguer cependant les études qui, comme la nôtre, évaluaient l'existence d'une hypertension par un antécédent connu ou la prise d'un traitement (9,36), de celle qui prenait directement en compte la mesure de pression artérielle (PA) systolique (42). Ces résultats ne sont pas univoques, même lorsque la mesure de PA est utilisée comme critère de jugement. Une étude récente incluant 701 patients ayant une MA ne montrait aucune différence de déclin de MMSE entre les groupes HTA contrôlée versus non contrôlée (43).

Dans notre série, nous n'avons pas montré de corrélation entre HTA et déclin cognitif malgré un effectif comparable à certaines des études sus-mentionnées. L'explication de ces divergences est probablement multifactorielle. La relation entre l'histoire clinique de l'HTA et la MA est particulièrement complexe en réalité et donne des éléments de réponse. En effet, seule l'HTA survenant à un âge moyen serait liée au risque d'évoluer vers une démence de type MA (44,45), et peut-être par extension à une progression accélérée. Chez les sujets âgés, l'hypertension comme l'hypotension sont associées à une incidence accrue (46-48) et à une progression plus rapide (49,50) de la démence [revue dans (51)]. Dans notre étude, nous n'avons pas eu accès aux données correspondant à l'âge de découverte de l'HTA.

Le diabète en second lieu est reconnu comme un facteur de risque de développer une démence [revue dans (52)] mais son implication dans la progression de la maladie reste

encore incertaine. Certaines études dont la méthodologie et les effectifs sont proches de la nôtre n'ont pas montré d'association entre diabète et déclin cognitif (9,36,42). Deux études avec des effectifs respectifs de 25 diabétiques sur 156 MA (53) et 11 patients diabétiques sur 53 (54) mettaient en évidence un déclin plus rapide chez les patients présentant à la fois une MA et un diabète. Enfin une dernière étude (55) notait un déclin moins rapide chez 63 patients MA diabétiques. Sur le modèle de l'HTA, ces discordances pourraient être liées à l'âge de début du diabète, qui n'était pas rapporté dans notre série de 217 patients, dont 33 diabétiques.

En dernier lieu, les mêmes résultats paradoxaux sont retrouvés avec l'hypercholestérolémie et le tabac. Certains travaux n'ont pas montré d'association significative entre ces variables et le déclin cognitif (42,54) comme dans notre analyse. A l'inverse, Helzner *et al* mettaient en évidence un lien significatif entre hypercholestérolémie et déclin cognitif (53). Là encore, des différences méthodologiques peuvent rendre compte de ces différences. En effet, dans les analyses ne montrant pas d'association, le diagnostic d'hypercholestérolémie était déterminé par la notion d'antécédents de dyslipidémie ou par la présence d'un traitement hypolipémiant. L'étude de Helzner *et al* au contraire s'est astreint à mesurer le taux moyen de cholestérol total et de LDL-cholestérol dans les trois ans précédant le diagnostic de MA (53).

Catégorie	Facteur pronostique	Influence sur la vitesse de déclin	Population de l'étude	Référence
Facteurs de Risque Vasculaire	Diabète	Positive	N=162	<i>Roselli, 2009</i>
		Nulle	N=123	<i>Qiao, 2014</i>
		Nulle	N=174	<i>Blom, 2014</i>
	HTA	Positive	N=150	<i>Sakurai, 2011</i>
		Positive	N=123	<i>Qiao, 2014</i>
		Nulle	N=174	<i>Blom, 2014</i>
Hypercholestérolémie	Nulle	N=123	<i>Qiao, 2014</i>	
	Positive	N=156	<i>Helzner, 2009</i>	
	Nulle	N=174	<i>Blom, 2014</i>	
FDRV combinés Génétique	Syndrome métabolique	Négative	N=75	<i>Watts, 2013</i>
	Allèle Epsilon-4 de l'Apolipoprotéine E	Positive	N=216	<i>Mielke, 2011</i>
		Positive	N=156	<i>Helzner, 2009</i>
		Positive	N=218	<i>Martins, 2005</i>

Tableau 8 : Facteurs de risque vasculaire et leur influence sur le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer du sujet âgé.

POSITIVE : accélère le déclin ; NEGATIVE : ralentit le déclin ; NULLE : pas de lien déterminé

Enfin l'absence de génotypage de l'Apolipoprotéine E constituait une autre faiblesse de notre étude. Il a, en effet, été démontré un rôle de l'allèle epsilon-4 (apoE4) sur le déclin cognitif (53,56). ApoE4 est associée à un déclin cognitif plus précoce et plus rapide (56).

Le problème inhérent à l'étude des FDRV dans la MA est qu'identifier un tel facteur, c'est déjà le traiter. De grandes études prospectives ont démontré qu'il n'était pas éthique de ne pas proposer de traitement après l'identification de FDRV chez les personnes âgées, car leur présence augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de décès (57,58). Or il est plausible que la contribution d'un FDRV latent car corrigé par le traitement soit nulle, et il est probable qu'un facteur de risque traité n'ait plus de conséquence cérébrovasculaire. L'étude des FDRV pose en outre de nombreux problèmes. Silencieux, ils sont longtemps ignorés des patients. Les FDRV augmentant le risque de MA sont ceux présents à l'âge moyen de la vie ; mais ces facteurs se corrigent fréquemment spontanément avec l'apparition des premiers symptômes de MA (46-48). Enfin l'observance et le bon contrôle des FDRV sont également mal appréhendés. Tous ces facteurs confondants contribuent à la variabilité des résultats et, *in fine*, à l'absence de valeur pronostique apparente des FDRV traités, tels que rapportés dans notre étude et tels que colligés dans nos observations médicales.

Influence des lésions de substance blanche

Dans ce contexte, il nous a paru plus pertinent d'analyser les répercussions des FDRV sur la progression de la maladie par l'intermédiaire des lésions de substance blanche. Dans la littérature, les principaux facteurs associés aux hypersignaux de substance blanche étendus sont l'âge et l'HTA (59), et dans une moindre mesure les FDRV en général (60). L'influence de l'HTA sur les hypersignaux de substance blanche diminue avec l'âge (59), soulignant que la physiopathologie des hypersignaux est complexe et non exclusivement liée à l'artériosclérose. Cependant les hypersignaux de la substance blanche profonde (DWMH) auxquels nous nous sommes intéressés sont plus constamment liés à l'artériosclérose que les hypersignaux périventriculaires (PVH) (24).

Nombre de travaux ont associé lésions de substance blanche et déclin cognitif dans des populations sans déclin cognitif (61) ou avec un trouble cognitif léger (62,63). Et pour

cause les lésions de substance blanche sont associées à la MA, notamment lorsqu'elles sont localisées dans les territoires postérieurs (64,65). Néanmoins, comme c'était le cas pour les FDRV, les études s'intéressant à l'influence des lésions de substance blanche sur la progression de la MA lorsque la maladie est avérée sont beaucoup plus rares (66,67). Dans notre travail, nous n'avons trouvé qu'une tendance entre intensité des lésions de DWMH et déclin cognitif. L'explication de cette différence tient à des différences méthodologiques et de recrutement. Notre effectif, pour restreint qu'il est, était comparable aux études susmentionnées (89 patients contre 84 et 56, respectivement). L'étude de Kimura *et al*, d'une part, est méthodologiquement faible en ne prenant pas en compte le Δ MMSE mais la moyenne du MMSE à 0 et 1 an de suivi dans 3 groupes classés en fonction de leur degré d'atteinte de substance blanche. Or les 3 groupes présentaient déjà des différences marquées au départ (67). L'étude de Brickman *et al*. est une étude prospective, très proche de la nôtre dans le sens où une échelle visuelle semi-quantitative est utilisée pour mesurer la pathologie de substance blanche et le suivi moyen est de 3 ans (66). Les critères d'inclusion étaient cependant plus stricts : la pathologie cérébrovasculaire, qui constituait un critère d'exclusion, était beaucoup plus représentée dans notre série et la faible fréquence des FDRV ne correspond pas à notre population suivie en soins courants. Cette différence de recrutement a pu atténuer la corrélation entre DWMH et Δ MMSE. Pour autant, nous avons trouvé une tendance à un déclin accéléré dans la population DWMH 3 à la limite de la significativité ($p=0,07$).

Explorant le lien entre pathologie de substance blanche et cognition, les études antérieures ont montré que les hypersignaux de la substance blanche étaient associés à une altération des fonctions exécutives, des capacités de concentration et/ou d'attention sans atteinte des fonctions mnésiques (68). Dans une population MCI, la présence de lésions de substance blanches (PVH et DWMH) était liée à des performances moins bonnes dans les fonctions exécutives (69). Dans des populations âgées non démentes, les lésions sévères de substance blanche profonde étaient liées à des performances moins bonnes aux fonctions exécutives et attentionnelles et en rapidité de traitement (70). Il semble donc qu'il existe un lien entre la charge vasculaire cérébrale et les fonctions exécutives et attentionnelles dans la population non démente. Nous avons confirmé cette association dans notre série de maladies d'Alzheimer, en mettant en évidence une association significative entre les lésions de substance blanche profonde et le score total

de l'échelle DRS de Mattis, dépendant surtout du déclin du sous-score initiation. Ce sous-score qui évalue la fluence verbale et la flexibilité mentale est éminemment dépendant des fonctions exécutives.

Nos analyses incluant l'imagerie présentaient des limites. Tout d'abord, nous avons utilisé un score semi-quantitatif sans technique automatisée engendrant des données moins reproductibles. Ensuite, notre évaluation de la charge vasculaire n'en appréhendait qu'une part minime, délaissant les lésions des ganglions de la base, les lésions hémorragiques et les microsaignements, et les micro-infarctus que peuvent mettre en évidence les techniques récentes. Enfin les données manquantes de l'IRM cérébrale et la lecture des clichés par un seul examinateur sont à mentionner. Globalement, cependant, notre analyse a montré que les DWMH altèraient les fonctions cognitives globales et en particulier les fonctions exécutives, et qu'il existait dans notre série une tendance à une progression plus rapide pour les patients présentant une surcharge vasculaire sévère.

Influence du profil cognitif

Dans notre population, nos résultats ont montré qu'un cinquième de la variabilité du déclin cognitif est expliqué par le score DRS global de Mattis. L'analyse des sous-scores a montré que ce sont ceux qui évaluaient les fonctions attentionnelles et exécutives (sous-scores initiation, conceptualisation) qui contribuaient le plus au déclin du MMSE. Plus le profil est attentionnel et exécutif, plus le déclin au MMSE est élevé. Cette relation n'existait pas avec le score initial au MMSE qui est très faiblement mais positivement corrélé au déclin, les patients ayant un score plus élevé tendant à s'aggraver d'avantage (voir résultats). En apparence contradictoires, ces résultats s'expliquent aisément par le fait que le MMSE, contrairement à l'échelle DRS de Mattis, n'évalue pas les fonctions exécutives.

Ces résultats sont confortés par la littérature. Dans une série de 45 patients, les tâches en mémoire verbale et dans une série de tests attentionnels étaient significativement plus touchées au diagnostic chez les déclineurs rapides par rapport aux déclineurs lent (71). Sur 943 MA issues d'une base de données américaine, les patients présentant un profil

dysexécutif déclinaient 2,2 fois plus vite que les patients ayant une MA à prédominance amnésique (72). De même, récemment, il a été montré chez des patients atteints de MA qu'un score plus élevé dans les fonctions langagières et exécutives diminuait le risque de déclin rapide (12). L'une des limitations de notre étude était d'ailleurs l'absence de test consensuel évaluant le langage dans la batterie standardisée. En comparaison aux autres, le sous-score mnésique semblait peu lié à la progression de la maladie, probablement par effet plancher. En effet au stade de MA modérée à modérément sévère, qui correspond à la majorité des patients de l'étude, les troubles mnésiques sont déjà majeurs et leur évolutivité limitée.

Enfin si le déclin est le plus souvent mesuré à partir du MMSE dans les études sur la progression de la MA, l'utilisation de cette échelle canonique est discutable. Des échelles d'évaluation fonctionnelle comme la CDR (73) ou les scores ADL/IADL (74), plus pertinentes cliniquement car reflétant mieux le déclin de l'autonomie, ont été utilisées avec profit par certains auteurs pour mesurer la progression de la MA (55,75). Notre choix a été déterminé par les outils disponibles dans la base de données. Néanmoins, malgré l'imperfection et la non linéarité de l'évolution du MMSE, il existe une corrélation entre le déclin du MMSE et le score IADL (76).

Avantages et limites

Notre étude présente l'intérêt d'avoir été réalisée en soins courants permettant une application pratique directe. Par ailleurs, notre analyse a l'avantage d'avoir utilisé les nouveaux critères diagnostiques du NIA-AA ; nous avons donc inclus des patients présentant des MA les plus certaines possibles, les cas atypiques ou prodromaux étant arbitrés par les biomarqueurs du LCS. L'usage de ces biomarqueurs va probablement se généraliser ultérieurement ; l'objectif était également de faire une étude pouvant se projeter dans l'avenir.

Outre les limitations abordées dans la discussion, et outre le caractère rétrospectif de l'étude, la limitation principale de notre travail est l'absence de prise en compte des patients dont le suivi était inférieur à 3 ans. Nous reconnaissons ce biais de sélection potentiel, puisque nous pouvons imaginer que les patients les plus sévères ont été perdus

de vue pour différentes raisons (décès, institutionnalisation, suivi de proximité). Au-delà, cette étude nous fait prendre conscience des limites de notre base de données et de la nécessité d'harmoniser plus encore les évaluations neuropsychologiques et la collection des données d'imagerie.

Enfin notre étude et ce type de travaux deviennent probablement caducs à l'heure des études de cohorte multicentriques nationales ou internationales (Mémento, ADNI). Néanmoins, leur valeur est de contribuer aux connaissances avec notre expérience locale et de comparer nos profils de patients, nos résultats et nos pratiques avec les autres centres.

Conclusion

Au total, notre étude confirme l'hétérogénéité du déclin cognitif tel qu'estimé par le MMSE dans une population de MA définies selon les nouveaux critères et suivie en soins courants. Elle objective un déclin cognitif plus rapide chez les patients présentant une atteinte exécutive plus sévère au diagnostic. Cette atteinte exécutive peut dépendre en partie de facteurs vasculaires, les lésions de la substance blanche profonde étant associées au fléchissement du sous-score initiation-flexibilité mentale de l'échelle DRS de Mattis. Et de fait, les patients ayant une charge vasculaire élevée tendaient à progresser plus vite, bien que ce résultat ne soit pas significatif. Le faible échantillon de patients disposant d'une imagerie interprétable a malheureusement limité l'analyse. L'un des résultats négatifs surprenants de notre étude est l'absence totale de contribution des FDRV au pronostic, vraisemblablement parce qu'en centre mémoire expert, l'identification de FDRV engendre aussitôt une prise en charge adaptée.

Ainsi, cette étude met l'accent sur certains facteurs susceptibles d'accélérer la progression de la maladie, et devant susciter une vigilance particulière. Ces facteurs sont notamment le fléchissement précoce des fonctions exécutives et la présence de lésions étendues de la substance blanche profonde.

Références

1. Prince M, Guerchet M, Prina M. The Epidemiology and Impact of Dementia [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 26]. pp. 1–4. Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/
2. Touraine M. CIRCULAIRE du 7 septembre 2015 relative à la mise en œuvre du plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019. Sep 7, 2015 pp. 1–64.
3. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clinical anatomy* (New York, N.Y.). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1995. 3 p.
4. 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 auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984. pp. 939–44.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, 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. 2011. pp. 263–9.
6. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. 2011. pp. 270–9.
7. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Apr;172(4):323–34.
8. Leoutsakos J-MS, Forrester SN, Corcoran CD, Norton MC, Rabins PV, Steinberg MI, et al. Latent classes of course in Alzheimer's disease and predictors: the Cache County Dementia Progression Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Nov 3;;n/a–n/a.
9. Sakurai H, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Hirao K, et al. Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2011 Apr;11(2):211–4.
10. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Mar;63(3):543–7.
11. Spalletta G, Caltagirone C, Girardi P, Gianni W, Casini AR, Palmer K. The role of persistent and incident major depression on rate of cognitive deterioration in newly diagnosed Alzheimer's disease patients. *Psychiatry Res*. 2012 Jul 30;198(2):263–8.
12. Tosto G, Gasparini M, Brickman AM, Letteri F, Renie R, Piscopo P, et al. Neuropsychological predictors of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015 Apr 22;;n/a–n/a.

13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Aug 29;42(9):2672–713.
14. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012 Apr 3;78(14):1043–50.
15. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 3.
16. O'Brien JT, Markus HS. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2014;12(1):218.
17. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788–94.
18. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *The Lancet Neurology*. 2006 Sep;5(9):735–41.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
20. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. 1994 May;44(5):964–6.
21. HUGONOT L. Echelle d'évaluation de la démence de Mattis. 2006 Dec pp. 1–18.
22. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. American Roentgen Ray Society; 1987 Aug;149(2):351–6.
23. Wilkosz PA, Seltman HJ, Devlin B, Weamer EA, Lopez OL, Dekosky ST, et al. Trajectories of cognitive decline in Alzheimer's disease. *IPG*. 2009 Sep 28;22(02):281–17.
24. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):273–80.
25. Cortes F, Nourhashemi F, Guérin O, Cantet C. Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimer's & ...* 2008.
26. Tschanz JT, Corcoran CD, Schwartz S, Treiber K, Green RC, Norton MC, et al. Progression of Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric Symptom Domains in a Population Cohort With Alzheimer Dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011 Jun;19(6):532–42.
27. Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L. Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric ...* 2010.

28. Schmidt C, Wolff M, Shalash A, Zerr I. Risk Factors for Disease Progression in Alzheimer's Disease. *The Clinical Spectrum of Alzheimer's Disease -The Charge Toward Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Strategies*. InTech; 2011.
29. Benoit M, Andrieu S, Lechowski L, Gillette-Guyonnet S, Robert PH, Vellas B, et al. Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Apr;23(4):409–14.
30. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1124–30.
31. Carcaillon L, Pérès K, Péré J-J, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues J-F. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(6):439–45.
32. Bernick C, Cummings J, Raman R, Sun X, Aisen P. Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2012 Jul;69(7):901–5.
33. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1198–202.
34. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Karger Publishers; 2008;25(1):74–80.
35. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*. 2005 Aug 30;173(5):489–95.
36. Qiao J, Lu W-H, Wang J, Guo X-J, Qu Q-M. Vascular risk factors aggravate the progression of Alzheimer's disease: a 3-year follow-up study of Chinese population. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014 Sep;29(6):521–5.
37. Vlachos GS, Paraskevas GP, Naoumis D, Kapaki E. Cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42 correlates with rate of progression in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2012 Jul;119(7):799–804.
38. Henneman WJP, Vrenken H, Barnes J, Sluimer IC, Verwey NA, Blankenstein MA, et al. Baseline CSF p-tau levels independently predict progression of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009 Sep 22;73(12):935–40.
39. Viatonou S, Dramé M, Jolly D, Morrone I, Lang P-O, Voisin T, et al. Predictors of rapid cognitive decline among demented subjects aged 75 or more: (“Sujet Agé Fragile-- Evaluation et Suivi” Cohort-SAFES). *Int J Geriatr Psychiatry*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 Jul;24(7):709–15.
40. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.
41. Biessels GJ. Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2014 Jul 9;13(8):752–3.

42. Blom K, Vaartjes I, Peters SAE, Koek HL. The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):96–9.
43. Warchol-Celinska E, Styczynska M, Prejbisz A, Przybylowska K, Chodakowska-Zebrowska M, Kurjata P, et al. Hypertension in patients with Alzheimer's disease—prevalence, characteristics, and impact on clinical outcome. Experience of one neurology center in Poland. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Jul 9.
44. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *NBA*. 2000 Jan;21(1):49–55.
45. Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447–51.
46. Qiu C, Strauss von E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223–8.
47. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Karger Publishers; 2009;28(3):213–9.
48. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo X, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins; 2012 Apr;59(4):796–801.
49. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE, Fleischman W, Gardner RM, Baker WW. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004 Oct;18(4):208–13.
50. Razay G, Williams J, King E, Smith AD, Wilcock G. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Karger Publishers; 2009;28(1):70–4.
51. Kennelly S, Collins O. Walking the cognitive “minefield” between high and low blood pressure. *J Alzheimers Dis*. IOS Press; 2012;32(3):609–21.
52. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006 Jan;5(1):64–74.
53. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, Cosentino S, Brickman AM, Glymour MM, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2009 Mar;66(3):343–8.
54. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006 Apr;37(4):1010–5.
55. Sanz CM, Hanaire H, Vellas BJ, Sinclair AJ, Andrieu S, REAL.FR Study Group. Diabetes mellitus as a modulator of functional impairment and decline in Alzheimer's disease. The Real.FR cohort. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):541–8.
56. Martins CAR, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology*. Lippincott Williams

- & Wilkins; 2005 Dec 27;65(12):1888–93.
57. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene M-R, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *The Lancet*. 1998 Oct;352(9137):1347–51.
 58. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2008 Aug;7(8):683–9.
 59. van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson L-G, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 Nov;44(5):625–30.
 60. Wang R, Fratiglioni L, Laukka EJ, Lövdén M, Kalpouzos G, Keller L, et al. Effects of vascular risk factors and APOE ϵ 4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2015 Mar 17;84(11):1128–35.
 61. Benedictus MR, van Harten AC, Leeuwis AE, Koene T, Scheltens P, Barkhof F, et al. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke*. Lippincott Williams & Wilkins; 2015 Sep;46(9):2661–4.
 62. Tosto G, Zimmerman ME, Carmichael OT, Brickman AM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting aggressive decline in mild cognitive impairment: the importance of white matter hyperintensities. *JAMA Neurol*. American Medical Association; 2014 Jul 1;71(7):872–7.
 63. Kim S, Choi SH, Lee YM, Kim MJ, Kim YD, Kim JY, et al. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study. *Int Psychogeriatr*. Cambridge University Press; 2015 Jul 27;:1–9.
 64. Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, Narkhede A, Wasserman BT, Griffith EY, et al. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*. American Medical Association; 2013 Apr;70(4):455–61.
 65. Noh Y, Seo SW, Jeon S, Lee J-M, Kim J-H, Kim GH, et al. White matter hyperintensities are associated with amyloid burden in APOE4 non-carriers. *J Alzheimers Dis*. IOS Press; 2014;40(4):877–86.
 66. Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, Tatarina O, Sanders L, Albert MS, et al. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2008 Sep;65(9):1202–8.
 67. Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T. Relationship between White Matter Lesions and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Jan;3(1):96–101.
 68. Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis*. IOS Press; 2013;35(2):253–65.

69. Bombois S, Debette S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, et al. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007 Sep;38(9):2595–7.
70. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile A-M, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1325–30.
71. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Jul;11(4):212–8.
72. Mez J, Cosentino S, Brickman AM, Huey ED, Manly JJ, Mayeux R. Faster cognitive and functional decline in Dysexecutive versus amnesic Alzheimer's subgroups: a longitudinal analysis of the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database. Brucki S, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65246.
73. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412–4.
74. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983 Dec;31(12):721–7.
75. Mielke MM, Leoutsakos J-M, Tschanz JT, Green RC, Tripodis Y, Corcoran CD, et al. Interaction between vascular factors and the APOE ϵ 4 allele in predicting rate of progression in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. IOS Press; 2011;26(1):127–34.
76. Mok WYW, Chu LW, Chung CP, Chan NY, Hui SL. The relationship between non-cognitive symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Nov;19(11):1040–6.

AUTEUR : Nom : FREZEL

Prénom : Nadia

Date de Soutenance : mercredi 21 octobre

Titre de la Thèse : Progression de la maladie d'Alzheimer et pathologie vasculaire

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, déclin cognitif, facteurs de risque vasculaire, profil cognitif, lésions de substance blanche

Résumé :

Contexte : L'un des aspects encore incompris de la maladie d'Alzheimer (MA) est la variabilité importante de la cinétique du déclin cognitif d'un patient à l'autre. L'identification des facteurs influençant la progression de la MA représente un enjeu pour la prise en charge de la maladie. Il est aujourd'hui établi que les facteurs de risque vasculaire (FDRV) sont associés à un risque accru de développer une MA. L'objectif de l'étude était d'analyser les liens respectifs entre FDRV, lésions de substance blanche profonde (DWMH), profil cognitif et progression de la MA à 3 ans du diagnostic.

Méthode : Etude rétrospective observationnelle de patients de plus de 65 ans, suivis pendant au moins 3 ans au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille pour une MA possible ou probable, et ayant fait l'objet d'une évaluation initiale standardisée.

Résultats : Deux cent dix-sept patients ont été inclus. Le déclin moyen du score au Mini-Mental Test Examination (MMSE) était de 1,45 points/an. Les FDRV n'étaient pas corrélés aux âges de début des signes ou du diagnostic, au déclin cognitif et aux DWMH. Seul le diabète influençait un sous-score conceptualisation moins bon ($p=0,0359$). Les DWMH étaient corrélées à des performances inférieures de cognition globale ($p=0,0207$) et d'initiation ($p=0,0055$) au diagnostic mais n'influençaient pas la progression de la maladie. Le déclin cognitif à 3 ans était lié à des performances inférieures de cognition globale ($p<0,0001$; $r^2=0,1776$), d'attention ($p=0,0003$; $r^2=0,0786$), d'initiation ($p<0,0001$; $r^2=0,0934$), de construction ($p=0,0296$) et de conceptualisation ($p<0,0001$; $r^2=0,1194$) mais n'était pas corrélé au sous-score mémoire.

Conclusion : Le recueil des FDRV en consultation mémoire, ne semble pas avoir de valeur pronostique pour prédire le déclin cognitif. Les DWMH sont associées à un profil cognitif plus dysexécutif mais n'influencent pas directement la progression de la maladie. En revanche, un profil cognitif dysexécutif et attentionnel est associé à un déclin à 3 ans supérieur. Le lien entre pathologie vasculaire et progression de la MA reste donc à démontrer.

Composition du Jury :

Président : Pr Florence PASQUIER

Assesseurs : Pr Philippe AMOUYEL, Pr Luc DEFEBVRE, Dr Philippe DEVOS