



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE- LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ETUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DU DECLIN COGNITIF A DEUX  
ANS DES PATIENTS MALADES ALZHEIMER JEUNES**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 30 juin à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par Amélie TUFFAL**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence PASQUIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Didier LEYS**

**Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT**

**Madame le Docteur Marie BODENANT**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Marie-Anne MACKOWIAK**

**Travail du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille**

---

### Avertissement

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADCS-ADL</b>	Alzheimer's disease Cooperative Study of daily living Severe Scale
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>BREF</b>	Batterie Rapide d'Efficienc Frontale
<b>CDR</b>	Clinical Dementia Rating
<b>CIBIC+</b>	Clinical Interview Based Impression of Change-with Caregiver impact
<b>CMRR</b>	Centre Mémoire de Ressources et Recherche
<b>CNR-MAJ</b>	Centre national de référence des malades Alzheimer Jeunes
<b>COMAJ</b>	Cohorte de patients malades Alzheimer Jeunes
<b>DAD</b>	Disability Assessment for Dementia
<b>DNF</b>	Dégénérescence neuro-fibrillaire
<b>EDF</b>	Echelle de Dysfonctionnement Frontal
<b>ESAD</b>	Equipe spécialisée Alzheimer au domicile
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle chronique
<b>IADL</b>	Instrumental Activities of Daily Living
<b>IMC</b>	Index de Masse Corporelle
<b>18 FDG</b>	18 Fluorodesoxyglucose
<b>kD</b>	Kilo Daltons
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>M0</b>	Date d'inclusion dans la cohorte
<b>M24</b>	Date après 2 ans de suivi dans la cohorte
<b>MA</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>MAJ</b>	Malades Alzheimer Jeunes
<b>MMSE</b>	Mini Mental state examination
<b>NIA</b>	National Institute on Aging
<b>NPI</b>	Neuropsychiatric Inventory
<b>PSEN 1 ou 2</b>	Préséniline 1 ou 2
<b>SIB</b>	Severe Impairment Battery
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>6</b>
A. La Cohorte COMAJ .....	6
B. Paramètres étudiés .....	9
1. Les données démographiques.....	9
2. Les antécédents médicaux .....	9
3. Les antécédents familiaux.....	9
4. Les données cliniques .....	9
5. Données cognitives et fonctionnelles.....	10
6. Les données génétiques .....	11
7. L'analyse du LCR.....	11
8. Les données d'imagerie morphologiques.....	12
9. Recueil des traitements médicamenteux et non médicamenteux .....	13
10. Analyse statistique .....	13
<b>Résultats .....</b>	<b>14</b>
A. Patients sélectionnés dans notre étude.....	14
B. Caractéristiques initiales de nos patients .....	16
1. Description clinique .....	16
2. Description biologique.....	18
3. Description IRM .....	19
4. Analyse des traitements médicamenteux et non médicamenteux.....	19
C. Etude des facteurs prédictifs du déclin cognitif à 2 ans.....	23
D. Analyse en sous-groupe des patients traités par MEMANTINE .....	27
<b>Discussion .....</b>	<b>29</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>37</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>38</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>43</b>

## RESUME

**Contexte** : La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dans le monde et concerne 34% des démences de moins de 65 ans. De nombreuses études s'accordent à présent à penser que les patients présentant une forme précoce de MA ont des modalités de présentation et d'évolution de leur maladie différente des patients plus âgés. En l'absence de traitement curatif, l'objectif principal est de ralentir la vitesse de progression de la maladie. L'objectif de notre étude est donc de rechercher des facteurs initiaux qui seraient prédictifs d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une MA de forme précoce, afin d'une part de corriger des facteurs modifiables et d'autre part, de pouvoir mettre en place précocement des aides adaptées.

**Méthode** : Nous avons inclus 84 patients consécutifs, âgés de moins de 60 ans au moment de l'apparition des premiers signes cliniques, atteints d'une MA de forme probable ou certaine, avec un score au Mini Mental State Examination (MMSE) supérieur à 10, inclus dans la cohorte COMAJ entre 2009 et février 2015. Nous avons relevé pour chaque patient ses caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, les données de son bilan cognitif de dépistage et les thérapeutiques initiées à l'inclusion dans la cohorte. Le déclin cognitif a été mesuré par l'évolution du MMSE entre l'inclusion et après 2 ans de suivi. Nous avons identifié trois groupes de patients déclineurs selon le caractère lent, intermédiaire ou rapide de l'évolution de leur maladie.

**Résultats** : À 2 ans, le déclin cognitif médian est de 6 points sur le MMSE. Après analyse en régression logistique, un score bas à la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales initiale (BREF) ressort comme facteur prédictif d'un déclin cognitif rapide avec un  $p < 0,02$  et l'administration d'un traitement par MEMANTINE ressortait initialement comme facteur aggravant le pronostic cognitif avec un  $p < 0,001$ . Après analyse en sous-groupe comprenant l'ensemble des patients traités par MEMANTINE au cours de la période étudiée, ce dernier résultat ne ressort plus comme significatif ( $p = 0,056$ ).

**Conclusion** : Au terme de notre étude, nous ne retrouvons aucune caractéristique clinique, biologique ou radiologique initiale en dehors d'une atteinte sévère et précoce des fonctions exécutives qui laisserait supposer un pronostic péjoratif à 2 ans. Les résultats concernant la MEMANTINE nous incitent à penser que la prise en charge des patients Malades Alzheimer Jeunes doit faire l'objet d'essais thérapeutiques ciblés.

## INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue actuellement la première cause de démence au sein de la population mondiale et constitue donc un enjeu majeur de santé public compte tenu du vieillissement actuel des populations.

Des études multicentriques européennes ont précédemment montré que la MA représentait entre 60 et 70% des démences toutes causes confondues et que son incidence augmentait de façon exponentielle selon l'âge après 65 ans. En effet, l'incidence de la MA est de 0.6% dans le groupe des 65-69 ans, contre 22.2% dans le groupe des patients âgés de plus de 90 ans. Ce phénomène explique que les démences toutes causes confondues augmentent avec l'âge (0.8% dans le groupe des 65-69 ans contre 28.5% après 90 ans). (1,2)

La MA a donc été longtemps considérée comme une maladie de la personne âgée. Quelques études se sont cependant intéressées à l'incidence de cette maladie dans les populations âgées de moins de 65 ans.

Dans l'étude de Mercy et collaborateurs (3), réalisée à l'hôpital de Cambridge, intéressant une population âgée entre 45 et 64 ans, l'incidence de cette maladie était estimée à 4.2 cas pour 100 000 habitants par an. En extrapolant ces chiffres à l'ensemble de la population anglaise, elle pourrait représenter jusqu'à 550 nouveaux cas par an et représenterait donc ainsi la première cause de démence chez les patients âgés de moins de 65 ans. Une autre étude anglaise (4) retrouvait que la prévalence de la MA augmentait avec l'âge dans la population des patients âgés entre 45 et 64 ans avec une prévalence estimée à 35 cas pour 100 000 habitants, ce qui représentait environ 4894 patients Malades Alzheimer jeunes (MAJ) en Angleterre en 2001. En France, Campion et collaborateurs (5) trouvaient une prévalence de la MA chez les moins de 60 ans de 41,2 pour 100 000 habitants au sein de la population de Rouen et ses alentours. D'autre part, en extrapolant les données épidémiologiques européennes à la population française, le Centre National de Référence des patients MAJ (CNR-MAJ) avait estimé qu'en 2010 il y avait environ 18 000 personnes en France âgées de moins de 65 ans atteintes de la MA, dont 4500 environ étaient âgées de moins de 60 ans ([www.centre-alzheimer-jeunes.fr](http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr)). Enfin, dans une étude multicentrique française, la MA chez les patients âgés de moins de 65 ans, bien que représentant 22,3% des démences toutes étiologies confondues, restait malgré cela la première cause de démence des sujets jeunes (6).

La MA a donc été dichotomisé progressivement en deux groupes distincts, défini selon l'âge du début des symptômes avant ou après 65 ans, séparant ainsi les MA de formes précoces et tardives.

Bien que ces deux groupes présentent des lésions neuro pathologiques similaires, il est encore difficile de savoir s'il existe un continuum ou s'il s'agit de deux entités différentes.

Dans les deux groupes, la MA est caractérisée par la présence de 2 types de lésions neuropathologiques similaires : une accumulation anormale d'un peptide amyloïde A $\beta$  et la présence de lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

L'accumulation du peptide A $\beta$ 1-42 au sein des espaces extracellulaires sous la forme de polymères  $\beta$ -plissés va entraîner progressivement la formation de plaques amyloïdes. Celles-ci vont entraîner par la suite une mort neuronale puis une gliose réactionnelle des neurones adjacents. Thal et collaborateurs (7) ont proposé un schéma stéréotypé de la voie de progression amyloïdogène en 5 phases d'après une étude anatomopathologique portant sur 51 autopsies de cerveau de patients âgés entre 42 et 93 ans atteints de MA. Les lésions s'accumuleraient initialement dans le néocortex, puis dans les hippocampes, puis le diencéphale et les noyaux gris centraux et enfin au niveau du tronc cérébral et du pont.

Les lésions de dégénérescence neurofibrillaires constituent le second type de lésions neuropathologiques. L'accumulation d'une protéine Tau anormalement ou hyperphosphorylée au sein du compartiment intracellulaire du neurone, au niveau de l'axone, va venir perturber l'architecture de la cellule et le transport des vésicules le long des microtubules (8). La cellule ainsi déstabilisée va déclencher son processus d'apoptose, aboutissant alors à une perte neuronale et synaptique et une gliose réactionnelle. D'après les travaux de Braak en 1991 (9), suivie de ceux de Delacourte en 1999 (10), les lésions de DNF vont suivre un chemin différent de la voie amyloïdogène. Naissant au niveau du cortex entorhinal, elles vont migrer progressivement vers l'hippocampe, les aires associatives postérieures, les lobes temporaux et le reste du néocortex.

Hyman (11) s'est intéressé à l'étude des corrélations entre la sévérité clinique de la maladie et l'importance des lésions neuropathologiques spécifiques de la MA. Les dépôts du peptide A $\beta$  amyloïde semblent s'accumuler dès le stade pré-symptomatique dans les espaces extracellulaires, et atteignent un plateau stable

dans le temps qui n'influencerait pas la sévérité clinique de la maladie.

A l'opposé, l'installation insidieuse des lésions de dégénérescence neurofibrillaire et gliose en corrélation avec une mort neuronale et une perte synaptique progressive, débiterait dans un second temps et signerait alors la transition entre la phase pré-symptomatique et la phase prodromale de la maladie. Il existerait ainsi une bonne corrélation entre l'accumulation de la protéine TAU et la sévérité clinique (9).

Bien que ces lésions neuro dégénératives soient similaires chez les patients MA de forme précoce et tardive, il existe malgré cela des différences de présentation clinique, radiologique et biologique entre nos deux groupes.

De précédentes études ont en effet montré qu'il existait un retard au diagnostic plus important (12,13), et un score MMSE initial plus bas au moment du diagnostic (14). Les patients MAJ présenteraient par ailleurs moins fréquemment des troubles psycho-comportementaux et il existerait dans cette population une plus grande proportion de patients avec une présentation clinique initiale non amnésique (visuo-spatiale, exécutive ou langagière) (15–18). D'autre part les difficultés cognitives évaluées sur le MMSE porteraient plutôt sur les fonctions attentionnelles et les troubles mnésiques seraient moins sévères que dans les formes tardives au début de la maladie (19). L'évolution de leur maladie serait par ailleurs différente avec un déclin cognitif plus rapide malgré un niveau éducatif plus haut que celui des patients plus âgés (6,20).

Sur le plan génétique, les mutations à transmission autosomique dominante intéressant les gènes Préséniline 1 et 2 (PSEN 1 et PSEN 2) ainsi que celles portant sur le gène APP sont plus fréquemment retrouvées chez les patients MAJ que chez les patients plus âgés. Ces mutations à pénétrance complète constitueraient des facteurs de risque génétiques importants de précocité de la maladie et concerneraient environ 1% des patients MAJ (21). Le génotype APOE4 est quant à lui, considéré comme le principal facteur de risque génétique sporadique de la MA (22). Dans une étude de Blackers et collaborateurs, portant sur des familles de patients malades Alzheimer, tout âge confondu, il avait été démontré que les patients de moins de 65 ans étaient plus souvent porteurs du génotype APOE4 que les patients plus âgés (23). D'autre part, chez les patients MAJ, le phénotype amnésique serait plus souvent associé à l'APOE4 que les autres phénotypes atypiques (24).

Sur le plan radiologique, les patients MAJ présenteraient en IRM, une atrophie hippocampique moindre aux dépens d'une atrophie corticale plus diffuse intéressant préférentiellement le précuneus (17,25). L'hypométabolisme visible en scintigraphie cérébrale serait aussi plus diffus et plus marqué chez les patients MAJ, intéressant surtout aussi le cortex associatif postérieur (26).

Une autre différence entre les MA de forme précoce et tardive concerne aussi le retentissement de leur maladie dans leur vie quotidienne bien différent des formes tardives. Dans l'étude ESEMAJ (<http://www.silvereco.fr>) réalisée au sein de la cohorte COMAJ, au terme d'un questionnaire standardisé posé aux patients MAJ, il était retrouvé que 9 patients sur 10 interrompaient précocement leur activité professionnelle du fait de la maladie, et dans la majorité des cas cet arrêt précédait le diagnostic. La désocialisation rapide de ces patients était aussi majeure, et il était retrouvé une diminution progressive de l'ensemble de leurs activités sociale et familiale. Sur le plan familial, la charge du foyer repose alors rapidement sur le conjoint, qui bien souvent doit lui aussi diminuer son temps de travail au profit du patient.

Pour tous les patients, grâce au perfectionnement des outils diagnostiques et notamment des biomarqueurs, le diagnostic de MA peut à présent être évoquée à partir d'un stade précoce. Ainsi, il est maintenant possible d'évaluer la charge amyloïde cérébrale par l'intermédiaire d'une analyse du LCR ou encore en réalisant une TEP amyloïde. Le degré de perte neuronale peut être aussi évalué par l'intermédiaire du dosage des protéine TAU et TAU phosphorylée dans le LCR, mais aussi par la réalisation d'une IRM cérébrale permettant d'évaluer le degré d'atrophie cérébrale et notamment hippocampique et enfin par la réalisation d'une TEP cérébrale marquée au 18FDG pouvant retrouver des hypométabolismes spécifiques de la maladie au niveau des carrefours temporo-pariéto-occipitaux. Enfin l'utilisation de batteries neuropsychologiques plus adaptées nous permet de mieux distinguer les formes amnésiques des formes non amnésiques et d'affiner le sous-type clinique de la MA dès la survenue des premiers signes cliniques.

L'avènement de tous ces outils diagnostiques a permis une révision des critères diagnostiques proposée par l'équipe du NIA en 2011 (27). La maladie n'est plus considérée qu'au stade démentiel et les auteurs proposent d'intégrer la notion de continuum entre le stade préclinique (28), le stade de troubles cognitifs légers (29) et

le stade de démence. Il ajoute d'autre part la notion de probabilité indéfinie, faible, intermédiaire ou forte du diagnostic de MA selon les résultats des biomarqueurs.

Malgré l'avènement d'outils diagnostiques de plus en plus perfectionnés, les propositions thérapeutiques sont encore trop peu nombreuses pour les patients MAJ. Dans l'attente d'un traitement curatif de la maladie, l'objectif actuel est de ralentir l'évolution de la maladie, afin notamment de retarder l'institutionnalisation des patients et d'améliorer leur qualité de vie. L'idée est donc d'identifier les différents facteurs qui pourraient influencer le déclin cognitif. Ainsi, nous pourrions apporter une information plus précise sur l'évolution clinique attendue du patient MAJ dès le diagnostic, et nous pourrions mettre en place précocement des aides adaptées selon l'intensité et la rapidité du déclin cognitif. L'autre objectif à l'identification de facteurs prédictifs serait de pouvoir corriger précocement les facteurs modifiables en vue de ralentir le déclin cognitif.

Notre travail se portera sur les patients MAJ issus de la cohorte COMAJ. Notre objectif premier sera de décrire la population de cette cohorte et d'identifier des spécificités qui distingueraient les patients MAJ des patients plus âgés. Dans un second temps, nous analyserons si certaines de leurs caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques ou thérapeutiques initiales seraient prédictives d'un déclin cognitif rapide après deux années de suivi.

## MATERIELS ET METHODES

### A. La Cohorte COMAJ

La cohorte COMAJ (COhorte de patients Malades Alzheimer Jeunes) est une étude multicentrique, longitudinale et observationnelle, créée en 2009 au sein du centre de référence national des patients MAJ regroupé sur trois sites : la Pitié-Salpêtrière, Rouen et Lille.

Cette cohorte a pour principal objectif de constituer une banque de données multiples et diverses, en proposant un suivi standardisé et pluridisciplinaire aux patients MAJ. L'objectif est donc, à terme, de mieux comprendre l'évolution et les changements des différents paramètres cliniques, neuropsychologiques, biologiques, d'imagerie morphologique et fonctionnelle et médico-sociaux. Cette cohorte permet par ailleurs d'obtenir une banque de données tissulaires post mortem nécessaire au diagnostic et à la compréhension de cette maladie neuro dégénérative.

Tous les patients inclus dans la cohorte COMAJ présente une MA possible ou probable selon les critères du NIA (Tableaux 1a et 1b) ayant débutée avant l'âge de 60 ans. Le choix de cet âge et non celui de 65 ans a été choisi en raison de la prise en charge médico-sociale française qui diffèrent avant et après 60 ans.

A. Début insidieux

B. Déclin cognitif (anamnèse, évaluation cognitive)

C. Phénotype clinique prédominant :

C.a. présentation amnésique

C.b. présentation atypique (*langagier, visuo spatial, exécutif*)

D. Exclusion d'un autre diagnostic (*cause neuro-vasculaire, démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale avec variant comportemental, aphasie progressive non fluente...*)

*Nota bene : le diagnostic est hautement probable si le déclin cognitif est objectivé par un suivi systématique et/ou si le patient est porteur d'une des mutations génétiques identifiés sur les gènes PSEN1 et 2 et APP*

**Tableau 1a : Critères cliniques de MA probable selon la classification de Mckhann (27)**

Degré de certitude	Marqueurs de dépôts amyloïdes <sup>1</sup>	Marqueurs de DNF <sup>2</sup>
Elevé	+	+
Intermédiaire	+	Indéterminé
Intermédiaire	Indéterminé	+
Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé

**Tableau 1b : Degré de probabilité de la MA probable selon Mckhann (27)**

<sup>1</sup> Les marqueurs des dépôts amyloïdes sont une diminution du taux d' A $\beta$  dans le LCR, et/ou un marquage des dépôts A $\beta$  visibles sur une TEP amyloïde.

<sup>2</sup> Les marqueurs de la DNF sont une élévation du taux des protéines TAU et phospho TAU dans le LCR et/ou un hypo métabolisme retrouvé sur une TEP marqué au 18 FDG et/ou une atrophie cérébrale visible en IRM.

Les patients suivis dans la cohorte COMAJ au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille sont le plus souvent adressés soit par un neurologue, soit par un centre mémoire de proximité, ou encore par un autre spécialiste ayant dépisté le trouble cognitif. Certains autres ont été adressés par leur médecin traitant ou ont consulté de leur propre initiative au CMRR de Lille.

Le suivi au sein de la cohorte comprend deux consultations annuelles espacées de 6 mois. Une fois par an, un bilan global multidisciplinaire est réalisé comprenant une consultation avec un neurologue, un bilan cognitif standardisé avec un neuropsychologue, une évaluation médico-sociale par une infirmière ou une assistante sociale, la réalisation d'une IRM cérébrale et d'une TEP cérébrale au 18-FDG. Un bilan biologique standard est aussi prélevé une fois par an et comprend une numération formule sanguine, une évaluation de la fonction rénale, un ionogramme sanguin et un lipidogramme.

La seconde visite annuelle consiste en une consultation avec un neurologue et une réévaluation des aides médico-sociale.

Lorsque cela est nécessaire, les patients et leur aidant principal peuvent aussi rencontrer une psychologue clinicienne au cours de leur suivi.

A la première consultation une ponction lombaire avec recherche de biomarqueurs dans le LCR est proposée si celle-ci n'avait pas été déjà réalisée avant, et des prélèvements génétiques sont prélevés avec l'accord du patient.

Tous les patients ont signé un consentement éclairé après explication des modalités du suivi et des données recueillies par le neurologue traitant. Tous doivent être accompagnés d'un aidant désigné qui acceptera d'être lui aussi présent lors des consultations afin d'apporter des informations complémentaires sur le patient.

L'étude COMAJ est conforme aux recommandations de la Déclaration d'Helsinki (1964) et à ses amendements, à la loi Huriet-Sérusclat du 22/12/1988 de Protection des Personnes et à ses modifications et à la loi du 4 mars 2002, ainsi qu'au décret n°2007-1220 du 10 Août 2007 concernant les activités de conservation ou de préparation d'éléments du corps humains à des fins scientifiques. Ce protocole a reçu un avis favorable du CPP (Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la recherche biomédicale) le 11 Janvier 2006. Le fichier informatique utilisé a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL en application des articles 40-1 de la loi « Informatiques et libertés »

Les patients inclus dans notre étude sont tous suivis au CMRR de Lille et appartiennent à la cohorte COMAJ.

## **B. Paramètres étudiés**

De nombreuses données ont été recueillies et intégrées dans cette étude.

### **1. Les données démographiques**

Les données démographiques telles que l'âge au moment de l'inclusion dans la cohorte, le sexe, la latéralité du patient, son nombre d'année d'études, et son lieu de vie ont été recueillies.

### **2. Les antécédents médicaux**

Nous avons recueilli les antécédents médicaux tels que les facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle chronique définie comme une tension artérielle supérieure à 140/90mmhg, diabète, tabagisme sévère ou actif), les comorbidités cardiaques (fibrillation atriale et cardiopathie ischémique), neuro-vasculaires (accident ischémique transitoire ou constitué), psychiatriques (syndrome anxiodépressif, trouble bipolaire, addictions alcool-tabagiques sévères ou encore présentes), et la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil.

### **3. Les antécédents familiaux**

Nous avons constitué des arbres généalogiques et chercher à identifier pour chaque patient leurs apparentés atteints d'une MA. Nous précisons pour les apparentés s'il s'agissait d'une forme précoce ou tardive.

### **4. Les données cliniques**

Nous avons recueilli pour chaque patient la taille et le poids à l'inclusion dans la cohorte COMAJ, ce qui nous permettait de calculer un indice de masse corporelle (IMC) défini selon le calcul poids (kilos)/taille<sup>2</sup> (mètres).

Un examen somatique complet a été effectué par un neurologue au moment de l'inclusion dans la cohorte COMAJ et les symptômes cliniques neurologiques tels qu'un syndrome pyramidal, extrapyramidal, ou un syndrome frontal ont été spécifiquement recherchés.

## 5. Données cognitives et fonctionnelles

Nous avons recueilli pour chaque patient l'histoire complète de ses troubles cognitifs, l'âge des premiers troubles, le premier symptôme clinique (amnésique, langagier, visuel, comportemental) révélateur de la maladie, le délai avant la première consultation et le Mini Mental State Evaluation (MMSE) réalisé lors de cette première consultation.

Dans notre travail, nous n'avons pas pris en compte l'ensemble du bilan neuropsychologique mais nous avons spécifiquement sélectionné les tests d'évaluation suivants :

- le score MMSE qui constitue notre critère de jugement principal pour l'étude du déclin cognitif. Il s'agit d'un instrument internationalement utilisé, permettant d'évaluer les fonctions cognitives globales des patients (30).
- la Batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) (31) sur 18 points
- l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) (32) sur 4 points,
- la Neuropsychiatric inventory (NPI) (33) afin d'évaluer les changements comportementaux associés aux troubles cognitifs. Cette échelle évalue au travers d'un inventaire les différents symptômes comportementaux que présentent le patient, mais aussi leur degré de sévérité et leur retentissement sur l'aidant.
- l'échelle de la Disability Assessment of Dementia (DAD) (34) qui évalue l'autonomie du patient. Chaque fonction est subdivisée en trois parties évaluant l'initiation, la programmation et la réalisation d'une tâche.
- l'échelle de ZARIT (35), sur 88 points, s'adresse à l'aidant principal par l'intermédiaire d'un auto questionnaire qui évalue la charge familiale d'un parent dément vivant au domicile.

Selon les premiers symptômes cliniques de la maladie et les résultats du bilan neuropsychologique exhaustif, un phénotype cognitif a été défini pour chaque patient lors d'une réunion multidisciplinaire. Il pouvait s'agir de l'un des cinq profils suivant : amnésique, visuo-spatial, langagier, dysexécutif ou diffus. Nous avons donc intégré cette donnée dans notre étude.

Enfin, nous avons recueilli le niveau de probabilité de la MA établi après réunion de concertation pluridisciplinaire selon les critères du NIA de 2011(27).

## 6. Les données génétiques

Un prélèvement sanguin effectué pour chaque patient permettait de caractériser le génotype APOE grâce au kit PyroMarkAPOE (Biotage, Uppsala, Suède). Les prélèvements sanguins étaient envoyés au Laboratoire de Génétique Médicale et Fonctionnelle du Cancer et des Maladies Neuropsychiatriques (INSERM U614 de Rouen) où il était alors réalisé une amplification par PCR de la séquence d'intérêt contenant les polymorphismes et permettant de distinguer trois allèles : E2, E3, E4 de ce gène.

Un autre prélèvement sanguin permettant de rechercher les mutations portant sur les gènes identifiés de la MA (PSEN1, PSEN2, APP et duplication APP) était proposé :

- aux patients dont les premiers symptômes de la maladie ont débuté avant l'âge de 65 ans et ayant au minimum 2 apparentés porteurs d'une MA. S'il n'existe pas de linéarité verticale avec les apparentés dans l'arbre généalogique, un génotypage APOE4 était réalisé au préalable et la recherche d'autres mutation était proposée en cas de négativité de ce test.
- aux patients âgés de moins de 50 ans au moment du début des symptômes, et non porteurs d'un allèle APOE4.

Le dépistage génétique consistait en la réalisation d'un séquençage ciblé par PCR sur les gènes PSEN1, PSEN2 et APP.

## 7. L'analyse du LCR

Une ponction lombaire réalisée au moment du diagnostic ou à l'inclusion dans la cohorte COMAJ permettait de recueillir les biomarqueurs du LCR (dosage des protéines A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, TAU, phospho TAU, rapport A $\beta$ 42/TAU, IATI).

Une fois la ponction lombaire achevée, le tube de polypropylène contenant le LCR était conservé dans de la glace et acheminé dans les 4 heures au laboratoire.

Le tube était ensuite centrifugé à 1000g pendant 10 minutes à la température de 4°C, puis aliquoté à raison de 0,5ml par tube de polypropylène et conservé jusqu'à -80 °C jusqu'au dosage en lui-même. A $\beta$ 42, T-Tau et P-Tau sont mesurés grâce à des kits ELISA INNOTEST selon les instructions du fabricant (Innogenetics, Gand, Belgique). En accord avec l'étude du groupe PLM (36), nous avons retenu comme valeur seuil pathologique un taux d'A $\beta$ 42 inférieur à 700 pg/ml, et des taux de protéine TAU et phospho TAU supérieurs à 400 pg/ml et 60 pg/ml respectivement. Pour les prélèvements réalisés avant 2010, non réalisés sur les tubes de polypropylène, nous avons appliqué un facteur d'1,72 aux concentrations d'A $\beta$ 42 en accord avec l'étude de Lehmann et al (37). Les concentrations des protéines TAU et phospho TAU des anciens tubes n'avaient pas besoin d'ajustement.

## **8. Les données d'imagerie morphologique**

Une IRM cérébrale était réalisée pour chaque patient (à l'exclusion de quelques patients pour lequel un trouble du comportement ne permettait pas la réalisation de cet examen) au moment de l'inclusion dans la cohorte COMAJ selon un protocole standardisé à partir d'une machine Achieva Philips 3 tesla.

Pour chaque patient, des séquences T1 spin écho pondérées, avec ensuite une acquisition en tridimensionnelle, FLAIR en coupe axiale, FSE pondérée en T2 en coupe axiale, et diffusion en coupe axiale et coronale ont été réalisées.

L'analyse des IRM était faite en aveugle des données médicales par des radiologues expérimentés.

A partir de la séquence T1 en coupe coronale centrée sur les hippocampes, la sévérité de l'atrophie hippocampique était évaluée selon la classification SCHELTENS (38) (cf. annexe 1). A partir d'une séquence FLAIR en coupe axiale, une quantification de l'extension d'une leucopathie vasculaire péri ventriculaire et sous corticale était effectuée selon la classification de FAZEKAS (39)(cf. annexe 2). Sur cette même séquence, couplée à la séquence de diffusion toute lésion ischémique ancienne ou récente était recherchée. Le nombre et la topographie des microbleeds, la présence ou non d'une hémorragie, et le nombre et la topographie des lacunes étaient recueillis à partir d'une séquence T2 pondérée. Enfin à la lecture de l'ensemble des clichés un diagnostic différentiel était systématiquement

recherché. Les données de l'imagerie fonctionnelle sont en cours d'analyse par les médecins du service de médecine nucléaire.

## **9. Recueil des traitements médicamenteux et non médicamenteux**

Nous avons recueilli les traitements en cours au moment de l'inclusion dans la cohorte COMAJ. Nous avons recueilli les traitements spécifiques de la MA (anticholinestérasiques et anti NMDA) mais aussi les traitements psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et neuroleptiques) et les traitements spécifiques des facteurs de risque vasculaires dans l'hypothèse initiale de leur influence éventuelle sur le déclin cognitif du patient. Dans la prise en charge thérapeutique non médicamenteuse de nos patients nous avons recherché si le patient bénéficiait d'une rééducation orthophoniste ou d'une intervention au domicile par une équipe pluridisciplinaire spécialisée de la maladie d'Alzheimer (ESAD), et ce avant puis tout au long de la période étudiée.

## **10. Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type (en cas de distribution normale) ou par la médiane et l'intervalle interquartile (dans le cas contraire). Les variables qualitatives ont été exprimées en termes d'effectifs et de pourcentages.

Afin d'étudier le déclin du MMSE, 3 groupes de déclineurs (lents, intermédiaires, rapides) ont été construits.

L'effectif de chacun des groupes était similaire. Les groupes ont été établis selon les tertiles de la différence entre les MMSE à l'inclusion et après deux années de suivi.

Les paramètres quantitatifs ont été comparés entre les 3 groupes grâce à une analyse de variance ou un test de Kruskal-Wallis (en cas d'écart à la normalité). Les paramètres qualitatifs ont été analysés par un test du Chi-deux ou de Fisher Exact (en cas d'effectif théorique < 5).

Afin de déterminer si le lien observé en analyse bivariée persiste, les variables ressorties significatives ont été introduites dans une régression logistique multimodale.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

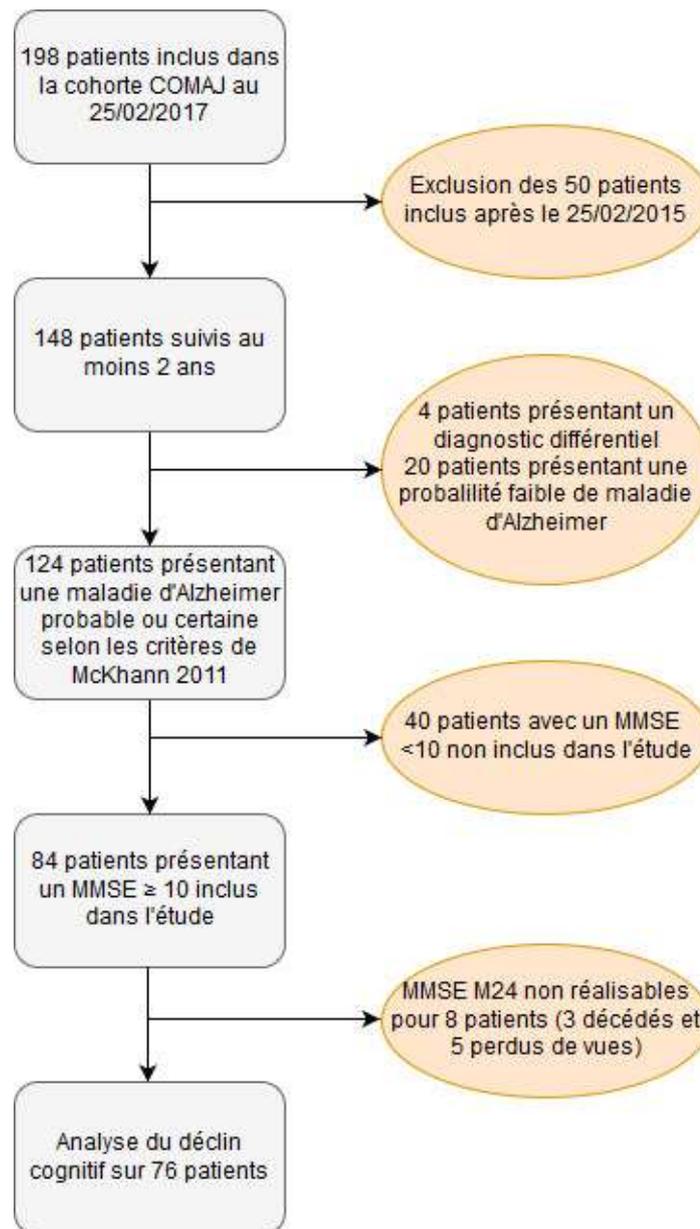
## RESULTATS

### A. Patients sélectionnés dans notre étude

Parmi les 198 patients inclus consécutivement dans la cohorte, nous avons inclus dans notre étude tous ceux entrés dans la cohorte entre juin 2009 (date de création de la cohorte) et février 2015, afin de nous permettre d'avoir un recul de 2 ans nécessaire à l'analyse du déclin cognitif.

Parmi ces patients sélectionnés, nous avons exclus de l'étude 20 patients qui présentaient une probabilité faible d'être porteurs d'une maladie d'Alzheimer selon les critères modifiés du NIA (27) et 4 patients dont le diagnostic initial était a posteriori erroné (3 diagnostics de démence lobaire fronto-temporale, 1 pathologie possiblement psychiatrique).

Enfin nous avons exclus de l'étude tous les patients qui présentaient à l'inclusion une démence sévère, définie par un MMSE inférieur à 10 afin d'éviter un effet plancher dans l'étude du déclin cognitif de ces patients (40).



**Figure 1 : Diagramme de sélection des patients**

Au total, notre population d'étude était composée de 84 patients présentant une maladie d'Alzheimer définie par les critères du NIA (27) (Tableau 1a et 1b) de forme précoce (âgés de moins de 60 ans au début de la maladie) avec un MMSE supérieur ou égal à 10 à l'inclusion dans la cohorte, 17 patients répondaient aux critères de MA de probabilité intermédiaire, 62 patients aux critères de probabilité forte et 5 patients décédés ont bénéficié d'un prélèvement cérébral confirmant la présence de lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Seul 8 patients n'ont pas pu réaliser une évaluation cognitive après deux ans de suivi. En conséquence, l'analyse du déclin cognitif s'est portée sur 76 patients uniquement.

## B. Caractéristiques initiales de nos patients

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte COMAJ sont présentées dans le tableau 2.

### 1. Description clinique

L'âge médian était de 57,8 ans à l'entrée dans la cohorte, 62% des patients étaient des femmes. Le nombre d'années d'études médian était de 9 ans, 23% de nos patients n'ont jamais été scolarisés et seulement 4% ont réalisé des études supérieures.

La majorité de nos patients (78 patients) étaient habitants des départements du Nord et du Pas de Calais et 6 résidaient hors de ces départements.

La moitié de nos patients étaient adressés au CNR-MAJ par un neurologue de la région, et 27% étaient adressés directement par leur médecin traitant. Les autres patients pouvaient être adressés soit par un gériatre (6%), soit par un autre spécialiste (4%), soit par un autre centre mémoire qui souhaitait une expertise des troubles cognitifs (5%). Le reste de nos patients consultaient au CMRR directement sans intermédiaire (soit par le biais d'un proche du sujet suivis au CMRR, soit prenant contact après avoir visualiser le site internet CNR-MAJ).

Concernant les antécédents familiaux nous relevions 39 patients qui rapportaient dans leur famille au moins un apparenté au 1<sup>er</sup> degré atteint d'une MA et 4 d'entre eux signalaient avoir dans leur famille un apparenté dont la maladie était apparue avant l'âge de 65 ans.

L'âge médian des premiers signes cliniques était de 53,5 ans et le délai médian entre le début des symptômes et la première consultation est de 3,4 ans. Dans les extrêmes de notre population, nous retrouvions un patient dont les premiers signes avaient débuté précocement à 44 ans et un patient dont les premiers signes cliniques avaient débuté à l'âge de 59 ans.

Près de la moitié de nos patients (43%) étaient anosognosique au début de leur maladie et c'est alors un membre de leur entourage qui avait constaté l'apparition des troubles.

Le délai médian entre la première consultation et l'inclusion dans la cohorte est de 9 mois.

En somme, le délai médian entre les premiers symptômes de la maladie et l'inclusion dans la cohorte COMAJ était d'environ 4 ans, avec des extrêmes entre 1 an et 6 ans. D'autre part, le délai entre le moment du diagnostic et l'inclusion dans la cohorte était très variable d'un patient à l'autre puisque certains patients ont été inclus à un stade précoce de leur maladie, et d'autres après déjà plusieurs années d'évolution (notamment ceux dont la maladie précédait la création de la cohorte COMAJ).

Malgré le fait que nous ayons exclus de notre population d'intérêt les patients qui présentaient un MMSE inférieur à 10 à l'inclusion dans la cohorte, nous constatons que les patients MAJ ont une présentation clinique initiale d'emblée sévère lors de la première consultation avec un MMSE initial médian à 20/30, pouvant être la conséquence d'un retard de prise en charge.

Le MMSE à l'inclusion dans notre cohorte était de 18/30. La médiane du déclin cognitif initial avant l'inclusion dans la cohorte était donc de 1,59 points par an. Ce déclin cognitif avant l'inclusion dans la cohorte est possiblement sous-estimé par l'exclusion des patients les plus sévères, dont nombre d'entre eux avaient probablement une pente de déclin plus rapide.

Parmi les tests de dépistages cognitifs réalisés à l'inclusion dans la cohorte et sélectionnés dans notre travail, nous retrouvons d'autres marqueurs de la sévérité clinique initiale des troubles cognitifs, notamment la BREF fortement abaissée à l'inclusion avec une médiane à 9/18 et un score EDF médian initial à 2/4. Ces tests témoignent de l'atteinte précoce des fonctions dysexécutive et frontale.

A l'inclusion dans la cohorte, nous constatons toutefois peu de troubles du comportement. En effet, le nombre d'items médian au NPI est à 3/12 et le score de gravité NPI médian est à 5/36.

Après environ 4 ans d'évolution de la maladie, le handicap généré par l'existence de ces troubles cognitifs ne semble pas prépondérant pour le patient à l'inclusion dans la cohorte puisque que le score DAD médian est à 70%.

Cependant, pour l'aidant, nous retrouvons un fardeau déjà modéré avec un score médian à l'échelle de ZARIT à 26.5/88.

Au sein de notre population de MAJ, nous retrouvons une importante proportion de patient présentant un phénotype clinique non amnésique (46%), avec notamment

une prédominance des formes visuo-spatiale (17%) et dysexécutive (17%). Ces formes dites focales ou atypiques de MA sont beaucoup plus fréquentes que chez les patients plus âgés.

Au sein de notre population de patients jeunes, nous ne retrouvons que 10 patients avec un antécédent de pathologie cardiaque (cardiopathie ischémique ou arythmie supra ventriculaire), 3 autres avec un antécédent de pathologie neuro vasculaire (accident ischémique transitoire ou constitué) et 5 patients épileptiques. Il n'y a par ailleurs aucun patient atteint d'une maladie évolutive à risque de menacer leur pronostic vital. Nos patients présentent donc que très peu de comorbidités sévères et ces résultats sont probablement similaires à la population générale de leur tranche d'âge.

Nous remarquons toutefois une place importante des facteurs de risque vasculaires et du syndrome métabolique. En effet 38% de nos patients présentent une hypertension artérielle chronique et 44 % de nos patients présentent une hypercholestérolémie. Environ 40% de nos patients présentent plus de 2 facteurs de risque vasculaires et l'IMC médian est de 24.7 kg/m<sup>2</sup> laissant supposer une prévalence importante du syndrome métabolique au sein de notre population.

Enfin, concernant les comorbidités associées à la MA, plus de la moitié de nos patients présentent un syndrome dépressif endogène ou consécutif au diagnostic de la maladie et quasiment un tiers de nos patients présentent un syndrome anxieux plus ou moins associé au syndrome dépressif.

## **2. Description biologique**

Au sein de notre population nous avons identifié 5 mutations portant sur des gènes identifiés de la MA dont 4 intéressent le gène PSEN1 et une mutation le gène APP. Seulement 2 patients sur les 5 patients porteurs d'une mutation rapportaient un antécédent familial connu de trouble cognitif.

Chez la moitié de nos patients MAJ nous retrouvons la présence d'un allèle E4 sous sa forme hétérozygote (30 patients) ou homozygote (13 patients). Seulement 2 patients sont porteurs d'un allèle E2.

Concernant les biomarqueurs du LCR, nous retrouvons des taux d'A $\beta$ 42, de protéines TAU et de protéines TAU phosphorylées compatibles avec un diagnostic de MA. Le taux d'A $\beta$ 42 médian était abaissé à 501.5 pg/ml et les taux médians des protéines TAU et TAU phosphorylées étaient augmentés à 577 pg/ml et 90 ng/ml respectivement.

### **3. Description IRM**

Une proportion importante de nos patients (44%) ne présente pas d'atrophie hippocampique ou alors présente une atrophie minime classée SCHELTENS 1 à l'inclusion dans la cohorte.

Bien que de nombreux patients soient porteurs de facteurs de risque vasculaires, notamment d'une hypertension artérielle et d'une dyslipidémie, nous ne constatons qu'une faible proportion de patients présentant les stigmates IRM d'une micro angiopathie : 15% de nos patients présentent au moins un microbleed, 15% présentent une leucopathie de topographie péri-ventriculaire et 19% une leucopathie de topographie sous corticale. En revanche, aucun patient ne présente de lacunes cérébrales ou d'hémorragie.

### **4. Analyse des traitements médicamenteux et non médicamenteux**

Concernant les traitements symptomatiques de la MA, nous retrouvons à l'inclusion une quasi-totalité de la population bénéficiant déjà d'un traitement anticholinestérasique (87%). Il peut s'agir soit du DONEZEPIL, soit de la RIVASTIGMINE, soit de la GALANTAMINE. Ces traitements sont bien presque toujours bien tolérés. En cas d'effet secondaire digestif, le remplacement d'un de ces traitements par un autre permettait une meilleure tolérance. Rarement, les posologies de ces traitements ont été diminuées de moitié.

A l'inclusion dans la cohorte près d'un quart des patients bénéficiaient d'un traitement par MEMANTINE (traitement anti-NMDA), presque toujours complémentaire d'un traitement anticholinestérasique. Ce traitement était lui aussi bien toléré pour l'ensemble des patients, et dans la grande majorité poursuivi aux doses efficaces de 20mg par jour.

Parmi les autres traitements psychotropes recueillis à l'inclusion, 45% des patients étaient sous traitement antidépresseur, soit pour la prise en charge d'une dépression endogène ou réactionnelle à l'annonce du diagnostic, soit pour la prise en charge d'un syndrome anxieux généralisé. Quelques patients (14%) recevaient une benzodiazépine et de rares patients un traitement neuroleptique (5%). Ces traitements étaient surtout prescrits pour la prise en charge de troubles psycho comportementaux.

Dans notre étude, nous avons recueilli les traitements médicamenteux visant à contrôler les facteurs de risque vasculaires. Près d'un tiers de nos patients recevaient un traitement anti hypertenseur. Il pouvait s'agir d'un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un diurétique thiazidique ou encore d'un bêta-bloquant. Un quart de nos patients était traité pour une hypercholestérolémie par une statine. De rares patients diabétiques étaient traités par des traitements spécifiques.

Enfin concernant les traitements non médicamenteux, 69% de nos patients bénéficiaient d'une rééducation orthophoniste. Cette prise en charge permettait d'une part une stimulation cognitive et d'autre part une préservation de la communication.

Notre étude s'intéressant aux patients porteurs d'une MA inclus entre 2009 et 2015, peu de patients (8 patients) ont bénéficié du passage d'une ESAD, dont les équipes ont été mises en place progressivement sur le territoire dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012.

Caractéristiques initiales	Résultats (n=84)
<u>Données démographiques et clinique</u>	
Age médian à l'inclusion (années)	57.8
Sexe (hommes/femmes)	32(38%) /52(62%)
Niveau d'étude (nombre d'années)	9
Antécédents familiaux de MA	39 (46%)
Indice de masse corporelle	24.73
Examen physique anormal	24 (29%)
<u>Histoire et Evaluation des troubles cognitifs</u>	
Age aux 1ers signes cliniques	53.5
Délai d'inclusion (années)	4
<u>Phénotype clinique</u>	
<i>Amnésique</i>	45 (54%)
<i>Langagier</i>	7 (8%)
<i>Postérieur</i>	14 (17%)
<i>Dysexécutif</i>	14 (17%)
<i>Diffus</i>	4 (5%)
<u>Tests neuropsychologiques</u>	
<i>MMSE (/30)</i>	18
<i>BREF (/18)</i>	9
<i>EDF (4)</i>	2
<i>Comportement-NPI item (/12) / gravité (/32)</i>	3 / 5
<i>Autonomie DAD (%)</i>	70
<i>Fardeau ZARIT (/88)</i>	26.5
<u>Comorbidités associées</u>	
Hypertension artérielle	32 (38%)
Hypertriglycémie	4 (5%)
Hypercholestérolémie	37 (44%)
Diabète	5 (6%)
Tabagisme actif ou sevré	28 (33%)
Consommation régulière d'alcool actuelle ou ancienne	11 (13%)
Anxiété	26 (31%)
Dépression réactionnelle ou endogène	44 (52%)

**Tableau 2 (partie 1/2) : Caractéristiques initiales de la population à l'étude**

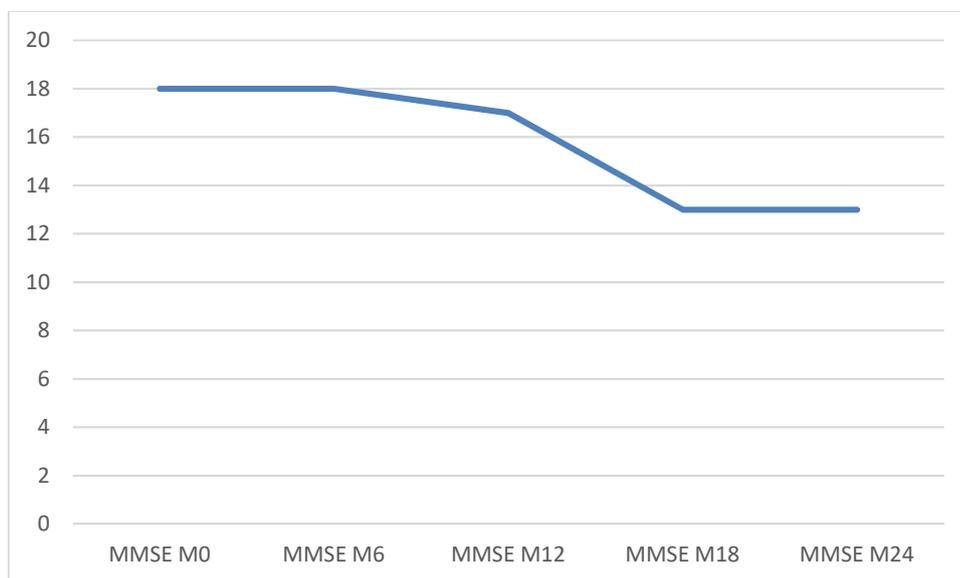
Caractéristiques initiales	Résultats (n=84)
<u>Paramètres biologiques</u>	
Mutation génétique PSEN1/PSEN 2/ APP	5 (7%)
Biomarqueurs du LCR	
<i>Aβ42 (pg/ml)</i>	501.5
<i>Protéine TAU (pg/ml)</i>	577
<i>Protéine TAU phosphorylée (pg/ml)</i>	90.3
APOE4 hétéro ou homozygote	44 (52%)
<u>Paramètres IRM</u>	
Leucopathie vasculaire modérée à sévère (score FAZEKAS ≥2)	
<i>Localisation péri ventriculaire</i>	11 (15%)
<i>Localisation sous corticale</i>	14 (19%)
Hémosidérose	0
Porteurs de microhémorragies cérébrales	11 (15%)
Evaluation du degré d'atrophie hippocampique	
<i>score SCHELTENS droit ≥2</i>	40 (56%)
<i>score SCHELTENS gauche ≥2</i>	40 (56%)
<u>Prise en charge thérapeutique</u>	
Traitements psychotropes	
<i>Anticholinestérasiques</i>	72 (87%)
<i>Anti NMDA</i>	18 (22%)
<i>Anti dépresseurs</i>	37 (45%)
<i>Anxiolytiques</i>	12 (14%)
<i>Neuroleptiques</i>	4 (5%)
Traitements des comorbidités	
<i>Antihypertenseurs</i>	30 (38%)
<i>Hypocholestérolémiants</i>	21 (25%)
<i>Antidiabétiques</i>	5 (6%)
Orthophoniste	58 (69%)
ESAD	8 (10%)

**Tableau 2 (partie 2/2) : Caractéristiques initiales de la population à l'étude**

### C. Etude des facteurs prédictifs du déclin cognitif à 2 ans

Après deux ans de suivi dans notre cohorte COMAJ, 5 patients sont décédés et 3 autres sont perdus de vue. L'analyse du déclin cognitif a donc été réalisée au sein d'une population de 76 patients. Au terme de deux ans de suivi dans notre cohorte la médiane de perte de points au MMSE est de 6 points, soit 3 points par an.

Nous constatons un déclin cognitif non linéaire dans notre cohorte avec une accélération de la pente du déclin entre 12 mois et 18 mois de suivi (figure 2).



**Figure 2 : Evolution du score MMSE médian de la population d'étude au cours du suivi dans la cohorte COMAJ**

*M0 : inclusion dans la cohorte, M6 : 6 mois, M12 : 12 mois, M18 : 18 mois, M24 : 24 mois*

Pour constituer nos groupes de patients déclineurs nous avons utilisé les tertiles de perte de points du MMSE dans notre cohorte. Ainsi au niveau du premier tertile nous retrouvons une perte de 4 points à 2 ans et au niveau du second tertile, une perte de point de 10 points à 2 ans.

Nous avons donc identifié 26 patients déclineurs lents définis par une perte de points au MMSE maximale de 2 points par an. Au sein de ce groupe la moyenne de perte de points était de 2.19 points sur deux ans avec un écart-type de 1.90. Un patient a gagné deux points au MMSE au cours de ces deux années de suivi.

A l'opposé, nous retrouvons 26 patients dans le groupe des patients déclineurs rapides, défini par une perte de points de 5 points ou plus par an au MMSE. Dans ce groupe la moyenne de perte de points était de 12.31 points sur deux ans, avec un écart-type de 2.04. Le patient ayant décliné le plus rapidement avait perdu 18 points en 2 ans.

Entre ces deux groupes de patients, un troisième groupe de patients, qualifiés de patients déclineurs intermédiaires était composé de patients dont le déclin au cours de ces deux années de suivi était défini comme une perte de point supérieure ou égal à 5 et inférieur ou égal à 8.

Par l'intermédiaire d'une première analyse univariée, nous avons ensuite analysé si l'une des caractéristiques initiales clinique, biologique, radiologique ou si l'un des traitements reçus pendant le suivi influençait le pronostic cognitif à 2 ans.

Les résultats de notre analyse univariée sont présentés dans le tableau 3.

	Population totale à M24	Déclin lent ( $\leq 2$ pts/an)	Déclin intermédiaire	Déclin rapide ( $\geq 5$ pts/an)	Significativité ( $p \leq 0.05$ )
Nombre de patients	76	26	24	26	
<u>Données démographiques</u>					
Age M0	58	58	57	58	0.90
Femmes	49 (64%)	16 (21%)	14 (18%)	19 (25%)	0.51
Nombre d'années d'étude	9	9	9	9	0.99
Antécédents familiaux de MA	<b>36 (47%)</b>	<b>15 (20%)</b>	<b>14 (18%)</b>	<b>7 (9.2%)</b>	<b>0.036</b>
IMC M0		26	25	24	0.58
Examen physique anormal M0	20 (26%)	7 (9%)	8 (11%)	5 (6%)	0.52
<u>Troubles cognitifs</u>					
Age aux 1ers signes cliniques	54	53	53	54	0.92
Délai d'inclusion (années)	4	4	4	4	0.73
Amnésique	<b>41 (54%)</b>	<b>20 (26%)</b>	<b>11 (14%)</b>	<b>10 (13%)</b>	<b>0.0131</b>
MMSE M0 (/30)	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>0.0025</b>
BREF M0 (/18)	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>0.0005</b>
EDF M0 (/4)	2	2	2	2	0.26
NPI item (/12) / NPI gravité (/32)	3 / 5	5 / 6	3 / 4	3 / 5	0.06/0.21
Autonomie DAD M0 (%)	72	78	76	68	0.07
Fardeau ZARIT M0 (/88)	27	21	32	27	0.17
<u>Comorbidités associées</u>					
Hypertension artérielle	30 (39%)	8 (11)	11 (14%)	11(14%)	0.52
Hypercholestérolémie	32 (42%)	13 (41%)	10 (31%)	9 (28%)	0.53
Tabagisme actif ou sevré	24 (32%)	6 (8%)	10 (13%)	8 (11%)	0.36
Consommation régulière d'alcool actuelle ou ancienne	8 (11%)	5 (7%)	2 (3%)	1 (1%)	0.20
Anxiété	24 (32%)	8 (11%)	8 (11%)	8 (11%)	0.97
Dépression réactionnelle ou endogène	37 (49%)	15 (41%)	12 (16%)	10 (13%)	0.37
<u>Paramètres biologiques</u>					
APOE4 hétéro/homozygote	40 (53%)	16 (21%)	12 (16%)	12 (16%)	0.51
A $\beta$ 42 (pg/ml)	522	475 +/- 172	524 +/- 163	661 +/- 283	0.36
TAU (pg/ml)	582	553 +/- 263	714 +/- 813	660 +/- 392	0.30
TAU phosphorylée (pg/ml)	91	86 +/- 33	98 +/- 75	93 +/- 34	0.57
<u>Paramètres IRM</u>					
FAZEKAS $\geq 2$ péri ventriculaire	10 (13%)	2 (3%)	2 (3%)	10 (13%)	0.27
FAZEKAS $\geq 2$ sous corticale	13 (17%)	2 (3%)	5 (7%)	6 (8%)	0.30
Microbleeds	9 (13%)	1 (1%)	4 (6%)	4 (6%)	0.21
SCHELTSENS Droit $\geq 2$	37 (49%)	12 (16%)	11 (15%)	14 (18%)	0.80
SCHELTSENS Gauche $\geq 2$	37 (49%)	12 (16%)	9 (12%)	16 (21%)	0.22
<u>Prise en charge thérapeutique</u>					
Anticholinestérasiques	65 (87%)	22 (29%)	21 (28%)	22 (29%)	1
Anti NMDA	<b>14 (19%)</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>13 (17%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Anti déprimeurs	32 (43%)	12 (16%)	10 (13%)	10 (13%)	0.90
Anxiolytiques	9 (12%)	4 (5%)	3 (4%)	2 (3%)	0.82
Antihypertenseurs	28 (37%)	6 (8%)	11 (15%)	11 (15%)	0.18
Hypocholestérolémiant	18 (24%)	7 (9%)	7 (9%)	4 (5%)	0.50
Orthophonie	55 (72%)	16 (21%)	18 (24%)	21 (28%)	0.29
ESAD	8 (11%)	2 (3%)	2 (3%)	4 (5%)	0.71

**Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs prédictifs d'un déclin cognitif à 2 ans**

Dans un second temps, nous avons inclus dans notre modèle de régression logistique les 5 variables qui ressortaient comme statistiquement significatives après notre analyse univariée : un antécédent familial de MA, un phénotype clinique amnésique, des score MMSE et BREF bas à l'inclusion dans la cohorte, et l'administration initiale d'un traitement anti-NMDA.

Les résultats de l'analyse en régression logistique sont présentés dans le tableau 4.

Variabes significatives issues du modèle univarié	Significativité (p<0,05)
Antécédent familial de MA	0.08
Phénotype amnésique	0.28
MMSE M0	0.40
BREF M0	<b>0.02</b>
Traitement Anti-NMDA	<b>&lt;0,001</b>

**Tableau 4 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs influençant le pronostic cognitif à 2 ans**

Au terme de notre analyse statistique, aucune donnée démographique, clinique, biologique ou radiologique ne ressort du modèle statistique.

Au niveau des performances cognitives de nos patients, ni l'âge du début de la MA, ni le phénotype amnésique, ni le score MMSE initial ne semblent influencer la pente du déclin cognitif à 2 ans de nos patients MAJ. En revanche, après analyse multivariée, un faible score initial à la BREF ressort comme prédictif d'un déclin cognitif rapide (p=0.02). Ce résultat reflète le fait qu'une altération précoce du fonctionnement frontal chez nos patients MAJ semble péjorative dans l'évolution future de leur maladie.

Concernant la prise en charge thérapeutique à l'inclusion dans notre cohorte, l'administration d'un traitement anti-NMDA (MEMANTINE) influencerait de façon délétère le pronostic cognitif à 2 ans (p<0.001). Aucun autre traitement médicamenteux à visée psychotrope ou préventive d'un évènement vasculaire ne semble influencer le pronostic cognitif à 2 ans de nos patients MAJ. Il en est de même concernant la prise en charge orthophoniste ou par une équipe spécialisée d'Alzheimer au domicile.

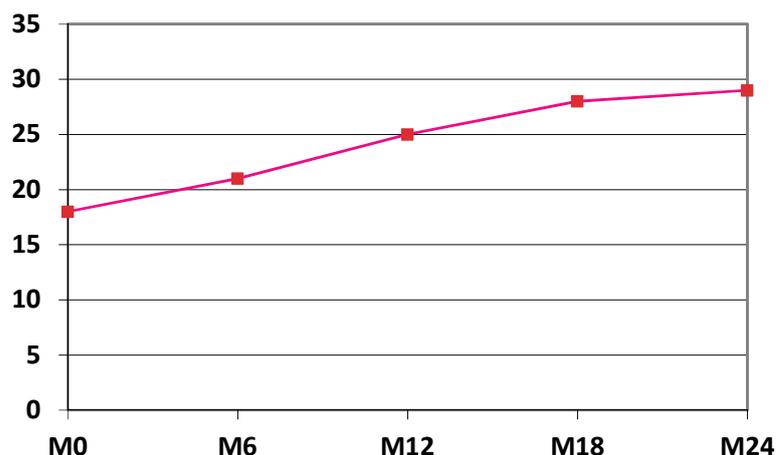
## **D. Analyse en sous-groupe des patients traités par MEMANTINE**

Au sein de notre cohorte de patients MAJ, 18 patients étaient déjà traités par MEMANTINE au moment de leur inclusion. Le délai médian entre les premiers signes cliniques et l'introduction d'un traitement anticholinestérasique était de 4 ans et celui de la MEMANTINE était de 5 ans. La durée médiane de traitement par MEMANTINE était estimée à 2,7 ans. La durée du traitement par MEMANTINE la plus courte était de 2 ans, et la plus longue durée de traitement était de 4,2 ans.

Sauf pour deux patients chez qui la MEMANTINE avait été prescrite en première intention avant l'inclusion dans la cohorte et en l'absence de contre-indications à un traitement anticholinestérasique, la MEMANTINE a été presque toujours était prescrite compte-tenu soit d'un déclin cognitif insuffisamment contrôlé par un traitement anticholinestérasique, soit pour le contrôle des troubles du comportement.

Nous avons secondairement cherché à savoir si d'autres patients avaient reçu ce traitement après leur inclusion dans la cohorte. L'évolution du nombre de prescription de ce traitement au cours du suivi dans la cohorte est présentée dans la figure 3.

Au total, parmi les 76 patients chez qui le déclin cognitif a pu être calculé, 30 patients ont reçu un traitement par MEMANTINE au cours du suivi (18 patients étaient traités avant l'inclusion dans la cohorte et 12 patients ont été traités entre M0 et M24), dont 29 d'entre eux le recevaient encore après deux années de suivi. Tous les patients traités par MEMANTINE ont reçu une bithérapie associant le traitement à un anticholinestérasique.



**Figure 3 : Evolution de nombre de patients traités par MEMANTINE au cours de la cohorte**

Tenant compte du fait que nous n'avions pas pris en compte 12 patients traités par MEMANTINE entre M0 et M24 dans notre étude, et supposant que le traitement ait pu avoir une influence sur le déclin cognitif à M24, nous avons refait des analyses statistiques complémentaires en prenant en compte la population totale des 30 patients traités par MEMANTINE.

Parmi les 76 patients chez qui le déclin cognitif a pu être analysé, nous retrouvons 7 patients traités par MEMANTINE dans le groupe des déclineurs lents et intermédiaires et 16 patients dans le groupe des déclineurs rapides.

Le traitement par MEMANTINE ressortait toujours de façon significative après analyse univariée avec un  $p=0,0176$ . En revanche nous ne retrouvons qu'une tendance non significative après régression logistique ( $p=0,056$ ). Les résultats des autres variables analysées dans cette étude ne changeaient pas, y compris lorsque nous analysons les autres traitements administrés sur l'ensemble de la période de suivi et non à l'inclusion seulement. La BREF était la seule variable ressortant significative après régression logistique avec un  $p=0,015$ .

## DISCUSSION

Au terme de notre étude de cohorte, nous confirmons que les patients MAJ ont un MMSE initial plus bas et un retard plus important au diagnostic que les patients plus âgés. En effet, les patients dont les premiers signes cliniques ont débuté après 65 ans avec un score MMSE supérieur à 10 à la première consultation et suivis au CMRR de Lille entre 2009 et 2015, ont un MMSE médian supérieur à la première consultation (22/30 contre 21/30 dans notre population MAJ) et le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation est plus court (médiane de 2,2 ans contre 3,4 ans dans le groupe des patients MAJ). D'autre part, le pronostic cognitif de nos patients est aussi plus péjoratif que chez les patients plus âgés. Ceci est conforté par la comparaison de nos données avec celles de la cohorte REAL.FR (41). Ainsi, dans son article publié en 2011, Gillette-Guyonnet rapporte un déclin cognitif d'environ 2,4 ans par an en moyenne dans la cohorte REAL.FR, composée de 686 patients porteurs d'une MA (avec un MMSE supérieur à 10), et traités pour 90% d'entre eux par un traitement spécifique de la MA. Dans cette cohorte l'âge moyen des patients était de 77,9 ans. Dans notre cohorte, le déclin cognitif médian était de 2,8 points par an et la moyenne était de 3,22 points par an. Cependant, chez les patients MAJ, l'âge du début des symptômes ne ressort pas comme prédictif d'un déclin plus rapide. Sur une période de suivi de deux ans avec seulement trois patients décédés, nous n'avons pu étudier si l'espérance de vie était réduite.

L'évolution naturelle de la MA a toujours été étudiée sur des populations de patients Alzheimer tout âge confondu et à notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'évolution du déclin cognitif spécifiquement chez les patients MAJ. Dans notre cohorte de patients MAJ, nous constatons un déclin global non linéaire au cours des deux années de suivi, avec d'importantes variabilités inter et intra individuelles. Cette observation avait déjà été rapportée dans une étude multicentrique américaine (42) s'intéressant aux patients MA tout âge confondu. Cependant, à la différence de cette étude, nos patients sont tous traités par un traitement symptomatique, que cela soit un traitement anticholinestérasique ou un traitement anti-NMDA. L'évolution naturelle du déclin peut donc être modulé par l'efficacité modeste de ces traitements. Dans notre étude, le score MMSE initial

n'influence pas la pente du déclin cognitif à deux ans à la différence des études de Storandt, Doody et Capitani (43–45). Cependant, le déclin cognitif a été exclusivement évalué par l'intermédiaire du score MMSE qui peut manquer de sensibilité chez les patients présentant une MA à un stade léger (mais aussi au stade sévère) qui doit être associé à d'autres outils pour le suivi du déclin (40). Dans notre étude le suivi du déclin de la BREF pourrait être un bon outil complémentaire au MMSE.

Concernant l'influence du niveau éducatif sur le pronostic cognitif de nos patients MAJ, nous ne retrouvons pas de différence après une période de suivi de deux ans. Dans la méta-analyse de Meng et collaborateurs portant sur la notion de « réserve cognitive », les auteurs concluaient qu'un faible niveau éducatif est associé à une augmentation du risque de démence (46), en revanche l'influence de celui-ci sur le déclin cognitif est encore débattu. Nos résultats discordent avec les différents travaux de Stern (47,48), qui était l'un des premiers auteurs à avoir évoqué la notion de « réserve cognitive ». Les patients avec un haut niveau éducation et une vie professionnelle enrichissante auraient une plus grande réserve cognitive initialement mais un déclin plus important par la suite. L'autonomie serait donc préservée plus longtemps que chez les patients ayant un petit niveau éducatif. Cette constatation est aussi retrouvée dans l'étude coréenne de Yoon s'intéressant spécifiquement aux patients MAJ (49). Dans notre cohorte, nous constatons un faible niveau scolaire médian avec une médiane de 9 années d'études. Comme peu de patients ont un haut niveau scolaire, nous manquons possiblement de puissance pour démontrer l'influence de la scolarité sur le déclin cognitif. D'autre part les autres facteurs tels que la vie professionnelle et les loisirs pouvant avoir une influence sur la réserve cognitive n'ont pas été pris en compte dans notre étude.

Concernant l'étude des facteurs de risque vasculaires, nous constatons au sein de notre cohorte qu'un grand nombre de patients sont porteurs de facteurs de risque vasculaires, notamment d'une hypertension artérielle chronique et d'une dyslipidémie (38% et 44% respectivement), et malgré ces chiffres, seule une faible proportion de patients présente une leucopathie vasculaire modérée à sévère (15% en péri-ventriculaire et 19% en sous-cortical). Même si les facteurs de risque vasculaires ne ressortent pas comme facteur prédictif d'un déclin cognitif rapide sur une étude de 2

ans de suivi seulement, ces résultats suggèrent malgré tout l'intérêt à une prise en charge thérapeutique précoce de ceux-ci. En effet, nos patients sont jeunes (médiane de 57,8 ans), et risquent de développer une micro angiopathie qui pourrait à terme majorer le déclin cognitif. Concernant l'influence des facteurs de risque vasculaires sur le déclin cognitif dans la MA, les données de la littérature sont encore discordantes (50–53).

Lorsque nous nous intéressons plus spécifiquement au profil cognitif de nos patients MAJ, nous retrouvons 46 % des patients porteurs d'un phénotype atypique (visuo-spatial, langagier et dysexécutif). Nous confirmons donc qu'il existe une plus grande proportion de phénotype atypique chez les patients MAJ que chez les patients plus âgés. Nos données sont en effet comparables à celles de l'étude de Koedam et collaborateurs (54) qui concernait 270 patients MAJ et 90 patients avec une MA de forme tardive. Dans cette étude un tiers des patients MAJ présentaient une forme atypique de MA contre 6% dans le groupe de patients plus âgés.

Au terme de notre étude, l'un des facteurs prédictifs d'un pronostic fonctionnel péjoratif à 2 ans de nos patients MAJ est un score bas à la BREF au stade léger à modéré de la maladie. La BREF est un test qui évalue les fonctions exécutives de nos patients, c'est à dire l'ensemble des processus mis en jeu lors de situations nouvelles ou complexes (31). Les fonctions exécutives vont ainsi englober des tâches d'inhibition, de contrôle des interférences, de mémoire de travail et de flexibilité cognitive. En complément des atteintes cognitives, les patients présentent souvent des troubles comportementaux, à type d'une apathie, de désintérêt et de persévérations.

Une étude réalisée par le groupe français GREFEX (55) sur 102 patients tout âge confondu présentant une MA légère à modérée (MMSE supérieur à 16/30) avait démontré que 87,5% des patients présentaient un syndrome dysexécutif. Parmi ces patients, 59% d'entre eux présentaient une atteinte à la fois des fonctions exécutives et des troubles du comportement alors que 41% des patients présentaient sélectivement soit une atteinte cognitive soit des troubles du comportement. Les auteurs proposaient donc d'évaluer systématiquement les fonctions exécutives par des tests spécifiques (Trail Making test, test de Stroop, évaluation des fluences

verbales, inventaire des troubles comportementaux spécifiques comprenant 12 items réalisés avec l'informant).

Dans une autre étude du même groupe (56) qui comparait les syndromes dysexécutifs légers et sévères dans une cohorte de 381 patients MA âgés de plus de 60 ans avec un MMSE initial supérieur à 15, les auteurs concluaient que 80,4% des patients sur les 88,2% qui présentaient un syndrome dysexécutif étaient sévères. Les patients avec un syndrome dysexécutif sévère étaient plus âgés et leurs troubles cognitifs plus sévères (MMSE plus bas, perte d'autonomie plus sévère sur l'IADL et un fardeau plus lourd pour l'aidant). En revanche la sévérité du syndrome dysexécutif n'influçait pas le pronostic fonctionnel à 6 mois. Les résultats de notre étude semblent donc en bonne concordance avec les études du groupe GREFEX. Bien que de nombreuses autres études se soient intéressées à la prévalence des syndromes dysexécutifs précoces chez les patients présentant une MA tout âge confondu à un stade léger ou modéré, nous ne retrouvons pas dans la littérature d'étude qui ait démontré l'influence de ces troubles sur le déclin cognitif chez les patients MAJ. Nos résultats devront cependant être confirmés dans de futurs travaux par l'analyse des tests neuropsychologiques plus spécifiques de chaque composante du syndrome dysexécutif déjà réalisés par nos patients mais non pris en compte dans cette étude.

Johnson et collaborateurs ont comparé l'évolution de 3 patients Alzheimer confirmé histologiquement avec une atteinte précoce dysexécutive avec des formes classiques amnésique (57). Malgré une atteinte sévère et précoce des fonctions exécutives, les auteurs ne relevaient pas de différence clinique sur l'évolution de la maladie entre ces variants et les formes typiques de MA. Dans notre étude, les formes atypiques non amnésiques se répartissaient en 14 patients avec un phénotype dysexécutif, 14 avec un phénotype visuo-spatial et 7 avec une forme langagière. Nous n'avons pas pu les analyser séparément en raison du faible effectif de chaque groupe et nous avons décidé de regrouper l'ensemble des phénotypes atypiques en un groupe unique à comparer aux formes classiques amnésiques. De ce fait, nous n'avons pas pu analyser si les variants dysexécutifs présentaient un déclin cognitif plus marqué que les autres formes au sein de la population MAJ. Des études ultérieures composées d'un plus grand effectif de variants dysexécutifs seront donc nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Les données génétiques dans notre cohorte concernant les mutations de gènes Préséniline 1 et 2 et du gène APP étaient insuffisantes pour étudier leur impact sur le déclin cognitif. Cependant, au terme de notre étude, nous ne retrouvons pas d'influence d'un antécédent familial de MA sur le pronostic cognitif à deux ans, et ce résultat est en accord avec l'étude de Cortes et collaborateurs (58). En revanche, bien que la fréquence de l'allèle APO E4 soit 2,3 fois plus présente chez les patients MAJ que chez des témoins sains du même âge (59), représentant donc le premier facteur de risque génétique sporadique, la présence de cet allèle à l'état homo ou hétérozygote ne semble pas influencer le déclin cognitif des patients de notre cohorte. Les études qui se sont intéressées au déclin cognitif selon la présence d'un ou plusieurs allèles E4 sont discordantes, probablement du fait de l'hétérogénéité du recrutement des patients MA au sein de ces études qui ne prenaient pas en compte l'âge du début des symptômes (60–62). Une étude hollandaise a cependant retrouvé dans une cohorte de 99 patients MAJ qu'il existait un déclin cognitif plus rapide chez les patients MAJ non porteurs d'un allèle E4 (2,4 points par an versus 1,3 points par an chez les patients MAJ porteurs d'un allèle E4) (20). Nos résultats ne vont pas dans le même sens, et d'autres analyses seront nécessaires avec l'augmentation de la cohorte.

Concernant l'analyse des données radiologiques, seuls 44% de nos patients présentent une atrophie hippocampique significative à l'inclusion dans la cohorte. Ce chiffre est en bonne corrélation avec les données de la littérature. Dans l'article de Van der Flier et collaborateurs (20), les auteurs expliquent que l'atrophie hippocampique n'est fréquemment pas vue chez les patients MAJ présentant un déclin cognitif modéré du fait d'une part que l'atrophie corticale n'a pas la même répartition que chez les MA de forme tardive (atrophie corticale plus marquée au niveau du cortex cingulaire postérieur, des aires temporo-pariétales et des précuneus) et d'autre part que la classification de SCHELTENS a été établie à partir des imageries de patients plus âgés et n'est probablement pas adaptée à nos patients MAJ qui présentent possiblement une atrophie hippocampique moindre. Dans une étude italienne (25) les auteurs ont comparé la répartition de l'atrophie cérébrale entre les MA de formes précoces et tardives et retrouvaient dans les formes précoces une atrophie plus marquée au niveau du néo cortex, en bonne

corrélation avec le profil neuropsychologique des patients (atteinte plus sévère des fonctions exécutives et visuo-spatiales que dans les formes tardives).

Enfin, lorsque nous analysons les données thérapeutiques de cette étude, nous retrouvons lors de premières analyses ne prenant en compte que la MEMANTINE à M0 que l'administration d'un traitement par MEMANTINE pourrait être un facteur de mauvais pronostic dans le suivi à 2 ans dans notre cohorte de patients jeunes. En France, la MEMANTINE a une AMM dans les formes modérées à sévères de la MA (MMSE inférieur à 20/30). La MEMANTINE est un traitement antagoniste non compétitif du glutamate qui va agir au niveau des récepteurs NMDA post synaptique (63).

Deux principaux essais thérapeutiques multicentriques (64,65) comparant ce traitement contre placebo chez les patients qui présentaient une MA à un stade modéré ou avancé (défini par un MMSE entre 3 et 14 et 4 et 15 respectivement), avaient démontré que la MEMANTINE (prescrite à une posologie de 20 mg par jour), avait une action protectrice à 6 mois sur la cognition évaluée par la SIB, sur l'ADCS-IADL. Ceci était reflété par une impression globale de changement clinique reflétée par un gain de points sur l'échelle CIBIC+. Dans l'étude de Tariot et collaborateurs (65), la MEMANTINE avait été prescrite en association au DONEPEZIL et il été démontré l'intérêt de cette association, bien tolérée par les patients.

En revanche, dans la synthèse de la Cochrane sur l'intérêt d'un traitement par MEMANTINE chez les patients présentant une MA de forme légère à modérée (66), les résultats semblaient plus mitigés. L'étude de Zhang et collaborateurs (67), publiées plus tard, démontre l'efficacité de ce traitement pour la gestion des troubles du comportement chez les patients présentant un MMSE entre 10 et 24.

Concernant l'intérêt de l'association d'un traitement anticholinestérasiques et d'un traitement anti-NMDA, des premières études ayant fait des revues systématiques de la littérature (68)(69), avaient démontré l'intérêt d'un traitement combiné versus une monothérapie (traitement anticholinestérasique seul) dans la prise en charge de la MA chez les patients qui présentaient une forme modérée à sévère. Un traitement combiné permettrait de ralentir le déclin, aurait une meilleure action sur les troubles du comportement, et ralentirait la dépendance avec au long terme un délai allongé avant l'institutionnalisation. Ces résultats n'étaient pas démontrés chez les patients présentant une forme légère de MA. Dans une étude

similaire d'Atri et collaborateurs (70), il était par contre retrouvé dans une analyse en sous-groupe portant sur les patients porteurs d'une MA de forme légère traités par une combinaison de traitement, un déclin cognitif plus important au cours de la période de suivi (score du MMSE et de la CDR plus bas à 2 ans) en comparaison au groupe de patients porteurs d'une MA de forme légère traitée par monothérapie seule (anticholinestérasique). Les auteurs nuançaient ce résultat par le fait que ces patients porteurs d'une forme de MA légère et traités par une bithérapie présentaient initialement des tests neuropsychologiques significativement plus altérés et une durée de traitement par un anticholinestérasique seul plus prolongée, témoignant possiblement d'un déclin initial avant traitement combiné plus rapide dans ce groupe. L'adjonction de la MEMANTINE aurait été possiblement prescrite dans l'objectif de ralentir une maladie déjà plus sévère que dans le groupe traité par une monothérapie.

A l'opposé de ces résultats, un premier essai thérapeutique multicentrique publié plus tardivement en 2012 (DOMINO)(71), a fini par conclure à l'absence d'intérêt d'une bithérapie dans la prise en charge des patients présentant une MA de forme modérée à sévère (définie par un MMSE entre 5 et 13). Dans ce même essai thérapeutique, il n'était pas retrouvé une différence clinique sur le MMSE et la Bristol IADL entre les groupes recevant un traitement par MEMANTINE seule versus placebo (1,2 points de différence entre ces deux groupes au MMSE et 1,5 au Bristol IADL en faveur de la MEMANTINE). Cependant dans l'analyse des critères de jugements secondaires il était retrouvé que la MEMANTINE était associée à une réduction significative des troubles du comportement (score à la NPI plus bas en moyenne de 4 points en comparaison aux autres groupes non traités par MEMANTINE, et de 5 points si ce traitement était associé à la DONEPEZIL).

Dans notre étude, tous les patients traités par MEMANTINE ont reçu au cours de leur suivi une combinaison de traitement associant le traitement à un anticholinestérasique. Cette prise en charge était préconisée après les premières études observationnelles citées précédemment. L'objectif était essentiellement de vouloir ralentir une maladie qui semblait décliner trop rapidement selon l'appréciation du clinicien ou encore de prendre en charge des troubles du comportement invalidant au domicile.

Notre étude comporte un biais important, car nous n'avons pris en compte dans l'analyse statistique le dernier MMSE réalisé avant l'introduction de la MEMANTINE et

il existait probablement déjà un déclin cognitif différent de celui de la population générale. D'autre part, l'analyse ne s'est portée que sur les traitements à l'inclusion, or 12 patients traités par MEMANTINE ultérieurement à l'inclusion n'ont pas été pris en compte dans notre premier modèle d'analyse univariée.

Dans le groupe de l'ensemble des patients traités par MEMANTINE nous observons une accélération du déclin cognitif après mise en route du traitement. Il est difficile de conclure sur les raisons de cette évolution en raison de nombreux facteurs intercurrents avec l'évolution naturelle de la maladie non linéaire, des troubles langagiers ou psychocomportementaux plus importants, et nous nous sommes interrogés sur l'impact du traitement lui-même ou de son association avec les anticholinestérasiques. Toutefois, l'analyse multivariée tenant compte de l'ensemble des patients traités par MEMANTINE au cours du suivi ne retrouve qu'une tendance non significative de la MEMANTINE ( $p=0,056$ ).

A notre connaissance, notre étude est la première étude retrouvant une possible influence péjorative de la MEMANTINE sur les patients MAJ présentant des formes légères à modérées. Ces résultats préliminaires nécessiteront des analyses ultérieures au sein de l'ensemble de notre cohorte.

L'idée que le traitement puisse constituer un facteur prédictif négatif du pronostic cognitif nous amène à réfléchir sur le fait que les patients MAJ présentent possiblement une entité différente d'une même maladie que les patients plus âgés et doivent par conséquent peut-être faire l'objet d'essais thérapeutiques spécifiques.

Notre travail est original car il regroupe l'analyse de données multiples et diverses telles les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques radiologiques et thérapeutiques des patients MAJ. Ces données choisies ont déjà fait l'objet séparément de nombreuses études dans la MA tout âge confondu, moins d'études se sont intéressées spécifiquement aux patients MAJ et à notre connaissance aucune étude n'a analysé de façon simultanée l'ensemble de ces données chez les patients MAJ. Bien conscients des biais de cette étude, et notamment du faible effectif de certains sous-groupes, ce travail reste avant tout un travail préliminaire d'analyse de facteurs pouvant être prédictifs d'un déclin cognitif rapide à un stade léger à modéré de la maladie chez les patients MAJ et il est nécessaire à présent de réaliser des études complémentaires centrées plus spécifiquement sur les facteurs prédictifs identifiés dans cette étude.

## CONCLUSION

Au terme de notre étude de cohorte de patients atteint d'une maladie d'Alzheimer de forme précoce, nous avons confirmé que le déclin cognitif était plus rapide et plus sévère que les patients plus âgés et que les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques étaient sensiblement différentes. Dans notre population de patients MAJ, nous constatons par ailleurs un retard plus important à la prise en charge des troubles cognitifs témoignant d'une part d'une méconnaissance du diagnostic dans la population générale et d'autre part d'une difficulté à aboutir au diagnostic, rendu difficile de par de nombreuses atypies.

Avec un délai médian d'inclusion dans notre cohorte à 9 mois après une première consultation mémoire, nous nous situons encore au début de leur prise en charge. A un stade précoce, peu de facteurs initiaux ressortent comme prédictifs d'un déclin cognitif rapide. L'altération précoce et importante des fonctions exécutives déjà bien étudiées dans de précédentes études semble influencer de façon péjorative le pronostic cognitif à deux ans et des études complémentaires comportant l'analyse des tests neuropsychologiques plus spécifiques des fonctions exécutives sera nécessaire pour confirmer ces premiers résultats.

Dans notre cohorte, le traitement médicamenteux par MEMANTINE ressort initialement comme potentiellement prédictif d'une aggravation plus rapide chez nos patients MAJ, mais des analyses complémentaires réalisées dans cette étude, ayant pris en compte les patients traités après l'inclusion dans la cohorte ne permettent pas de confirmer cet effet.

Au terme de cette étude nous confirmons que les patients MAJ ont des présentations cliniques hétérogènes et présentent des caractéristiques cliniques, biologiques, structurelles, et fonctionnelles spécifiques et devront donc peut-être faire l'objet d'essais thérapeutiques ultérieurs ciblés.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
2. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-15.
3. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. 4 nov 2008;71(19):1496-9.
4. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2003;74(9):1206-9.
5. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. sept 1999;65(3):664-70.
6. Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. sept 2011;25(3):203-5.
7. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25 juin 2002;58(12):1791-800.
8. Delacourte A. Tauopathies: recent insights into old diseases. *Folia Neuropathol*. 2005;43(4):244-57.
9. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-59.
10. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 12 avr 1999;52(6):1158-65.
11. Hyman BT. Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. août 2011;68(8):1062-4.
12. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 5 oct 2010;75(14):1249-55.
13. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg Y a. L, Vernooij-Dassen MJFJ, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. févr 2013;43(2):423-32.
14. Panegyres PK, Chen H-Y. Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(4):300-6.

15. Smits LL, Pijnenburg YAL, Koedam ELGE, van der Vlies AE, Reuling IEW, Koene T, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;30(1):101-8.
16. Palasí A, Gutiérrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liébana D, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol*. mai 2015;262(5):1238-46.
17. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurol Barc Spain*. 3 nov 2015;
18. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2007;22(9):896-901.
19. Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, et al. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology*. juill 1994;44(7):1215-20.
20. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg Y a. L, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. nov 2009;39(11):1907-11.
21. Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;30(4):847-56.
22. van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurol*. mars 2011;10(3):280-8.
23. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. janv 1997;48(1):139-47.
24. van der Flier WM, Schoonenboom SNM, Pijnenburg Y a. L, Fox NC, Scheltens P. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology*. 8 août 2006;67(3):526-7.
25. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. mars 2007;130(Pt 3):720-30.
26. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann SMA, Bolt L, Holmes R, Rowden J, et al. Alzheimer's disease: differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2003;74(6):715-9.
27. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mai 2011;7(3):263-9.

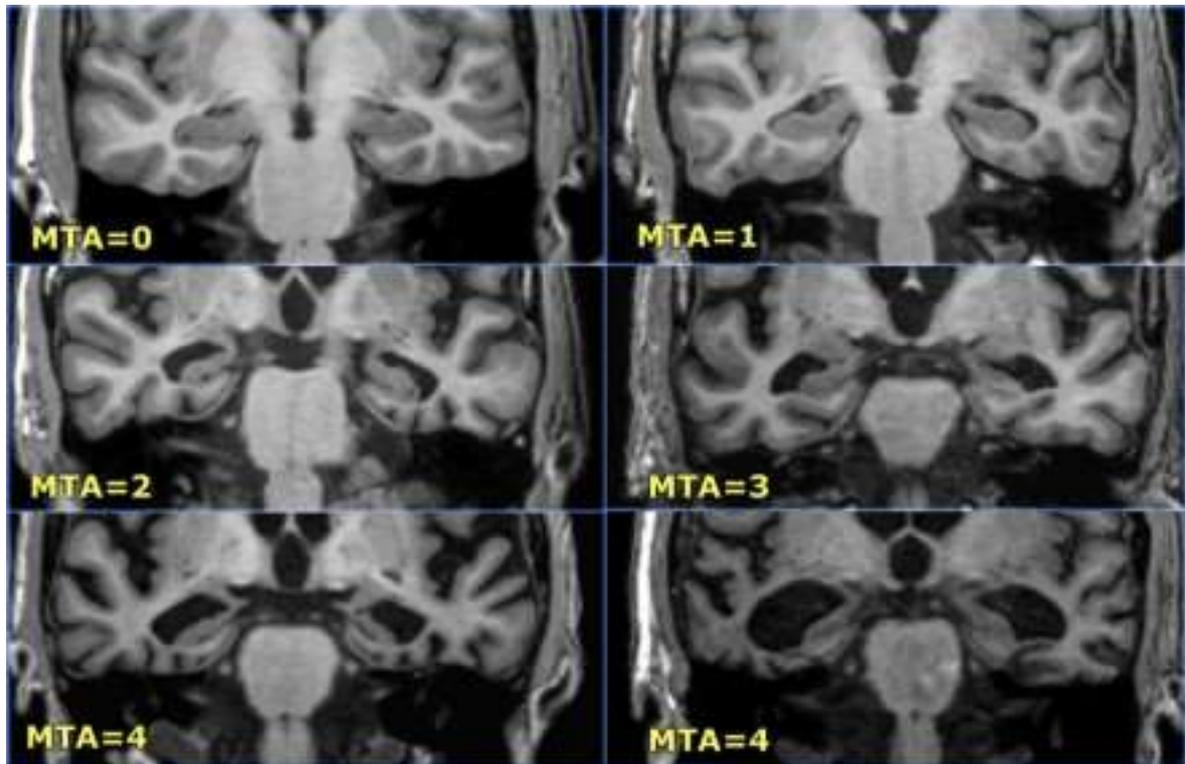
28. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):280-92.
29. 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. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):270-9.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res.* 1 nov 1975;12(3):189-98.
31. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 12 déc 2000;55(11):1621-6.
32. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* déc 1998;12(4):335-9.
33. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* déc 1994;44(12):2308-14.
34. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* oct 1999;53(5):471-81.
35. Bocquet H, Pous J, Charlet JP, Grand A. [Measuring the burden for carers of dependent elderly with the Zarit inventory]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* janv 1996;44(1):57-65.
36. Gabelle A, Dumurgier J, Vercruyse O, Paquet C, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: the PLM Study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2013;34(1):297-305.
37. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* oct 2014;10(5 Suppl):S390-S394.e2.
38. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 1992;55(10):967-72.
39. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* sept 1993;43(9):1683-9.
40. Atchison TB, Bradshaw M, Massman PJ. Investigation of profile difference between Alzheimer's disease patients declining at different rates: examination of baseline neuropsychological data. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* déc 2004;19(8):1007-15.
41. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, et al. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* nov 2011;7(6):579-92.

42. Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*. déc 1993;43(12):2457-65.
43. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology*. 8 oct 2002;59(7):1034-41.
44. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A Method for Estimating Progression Rates in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1 mars 2001;58(3):449-54.
45. Capitani E, Cazzaniga R, Francescani A, Spinnler H. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? *Neurol Sci*. 1 oct 2004;25(4):198-204.
46. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS One*. 2012;7(6):e38268.
47. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 6 avr 1994;271(13):1004-10.
48. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):1942-7.
49. Yoon B, Shim YS, Park H-K, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(1):85-91.
50. 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*. 1 mars 2009;66(3):343-8.
51. Musicco M, Palmer K, Salamone G, Lupo F, Perri R, Mosti S, et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J Neurol*. 1 août 2009;256(8):1288.
52. Kume K, Hanyu H, Sato T, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, et al. Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol*. juill 2011;258(7):1295-303.
53. Regan C, Katona C, Walker Z, Hooper J, Donovan J, Livingston G. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology*. 24 oct 2006;67(8):1357-62.
54. Koedam ELGE, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;19(4):1401-8.
55. Godefroy O, Martinaud O, Verny M, Mosca C, Lenoir H, Bretault E, et al. The dysexecutive syndrome of Alzheimer's disease: the GREFEX study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;42(4):1203-8.
56. Godefroy O, Bakchine S, Verny M, Delabrousse-Mayoux J-P, Roussel M, Pere J-J, et al. Characteristics of Alzheimer's Disease Patients with Severe Executive Disorders. *J Alzheimers Dis*. 1 janv 2016;51(3):815-25.

57. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and Pathological Evidence for a Frontal Variant of Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1 oct 1999;56(10):1233-9.
58. Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Christelle C, Vellas B. Family history of dementia does not influence the progression of Alzheimer's disease at two years: results from the REAL.FR Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* avr 2006;21(2):131-6.
59. van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* mai 1994;7(1):74-8.
60. Wilson RS, Schneider JA, Barnes LL, Beckett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, et al. The Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele and Decline in Different Cognitive Systems During a 6-Year Period. *Arch Neurol.* 1 juill 2002;59(7):1154-60.
61. Martins C a. R, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1888-93.
62. Stern Y, Brandt J, Albert M, Jacobs DM, Liu X, Bell K, et al. The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* mai 1997;41(5):615-20.
63. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry.* févr 1999;14(2):135-46.
64. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 3 avr 2003;348(14):1333-41.
65. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 21 janv 2004;291(3):317-24.
66. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 juill 2005;(3):CD003154.
67. Zhang N, Wei C, Du H, Shi F-D, Cheng Y. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;40(1-2):85-93.
68. Riverol M, Slachevsky A, López OL. Efficacy and Tolerability of a Combination Treatment of Memantine and Donepezil for Alzheimer's Disease: A Literature Review Evidence. *Eur Neurol J.* 1 juill 2011;3(1):15-9.
69. Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2013;9(3):326-31.
70. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2013;9(3):338-45.
71. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):893-903.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Evaluation du degré d'atrophie cérébrale selon la classification de SCHELTENS



(D'après <http://www.radiologyassistant.nl>)

MTA= atrophie médiale temporale

0= pas d'atrophie

1= Elargissement de la fissure choroïdienne

2= 1+Elargissement de la corne temporale du ventricule latéral

3= 1+2+Perte modérée du volume de l'hippocampe (diminution de la hauteur)

4= 1+2+3+ Perte de volume sévère de l'hippocampe

**Annexe 2 : Evaluation du degré de leucopathie vasculaire selon la classification de FAZEKAS**

<p><b>LESIONS DE SB PROFONDE</b></p>	<p>0 : absent                  1 : points focaux                  2 : confluence débutante                  3 : large confluence</p>

<p><b>LESIONS PERIVENTRICULAIRES</b>                  0 : absent                  1 : trait fin                  2 : auréole lisse                  3 : irrégulières, extensives</p>	
--	--

**AUTEUR : Nom : TUFFAL**

**Prénom : Amélie**

**Date de Soutenance : vendredi 30 juin 2017**

**Titre de la Thèse : ETUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DU DECLIN COGNITIF A 2 ANS DES PATIENTS MALADES ALZHEIMER JEUNES.**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : DES de Neurologie**

**Mots-clés : Alzheimer, Jeunes, déclin cognitif, facteurs prédictifs, Mini Mental State Examination, syndrome dysexécutif, MEMANTINE.**

#### **Résumé :**

**Contexte :** La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dans le monde et concerne 34% des démences de moins de 65 ans. De nombreuses études s'accordent à présent à penser que les patients présentant une forme précoce de MA ont des modalités de présentation et d'évolution de leur maladie différente des patients plus âgés. En l'absence de traitement curatif, l'objectif principal est de ralentir la vitesse de progression de la maladie. L'objectif de notre étude est donc de rechercher des facteurs initiaux qui seraient prédictifs d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une MA de forme précoce, afin d'une part de corriger des facteurs modifiables et d'autre part, de pouvoir mettre en place précocement des aides adaptées.

**Méthode :** Nous avons inclus 84 patients consécutifs, âgés de moins de 60 ans au moment de l'apparition des premiers signes cliniques, atteints d'une MA de forme probable ou certaine, avec un score au Mini Mental State Examination (MMSE) supérieur à 10, inclus dans la cohorte COMAJ entre 2009 et février 2015. Nous avons relevé pour chaque patient ses caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, les données de son bilan cognitif de dépistage et les thérapeutiques initiées à l'inclusion dans la cohorte. Le déclin cognitif a été mesuré par l'évolution du MMSE entre l'inclusion et après 2 ans de suivi. Nous avons identifié trois groupes de patients déclineurs selon le caractère lent, intermédiaire ou rapide de l'évolution de leur maladie.

**Résultats :** À 2 ans, le déclin cognitif médian est de 6 points sur le MMSE. Après analyse en régression logistique, un score bas à la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales initiale (BREF) ressort comme facteur prédictif d'un déclin cognitif rapide avec un  $p < 0.02$  et l'administration d'un traitement par MEMANTINE ressortait initialement comme facteur aggravant le pronostic cognitif avec un  $p < 0,001$ . Après analyse en sous-groupe comprenant l'ensemble des patients traités par MEMANTINE au cours de la période étudiée, ce dernier résultat ne ressort plus comme significatif ( $p = 0,056$ ).

**Conclusion :** Au terme de notre étude, nous ne retrouvons aucune caractéristique clinique, biologique ou radiologique initiale en dehors d'une atteinte sévère et précoce des fonctions exécutives qui laisserait supposer un pronostic péjoratif à 2 ans. Les résultats concernant la MEMANTINE nous incitent à penser que la prise en charge des patients Malades Alzheimer Jeunes doit faire l'objet d'essais thérapeutiques ciblés.

#### **Composition du Jury :**

**Président : Professeur Florence PASQUIER**

**Asseseurs : Professeur Didier LEYS, Professeur Vincent DERAMECOURT,**

**Docteur Marie BODENANT, Docteur Marie-Anne MACKOWIAK.**