

Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune: enseignements de COMAJ

Adeline Rollin,
CMRR CNR MAJ
CHU Lille
31/3/2021

Particularité des malades jeunes

- Diagnostic tardif
- Diagnostics différentiels nombreux
- Présentation clinique de la MA atypique
- Troubles psycho comportementaux fréquents quelque soit la pathologie
- Proportion plus importante de formes familiales+++
- Déclin cognitif plus rapide et survie plus longue que chez les patients plus âgés
- Conséquences sociales, familiales, professionnelles très différentes entre patients jeunes et âgés
- Méconnaissance et parfois inadéquation de la réponse médicosociale

BESOIN DE MIEUX CONNAITRE LE PARCOURS DES PATIENTS ET LEURS PARTICULARITÉS CLINIQUES

COhorte Malades Alzheimer Jeunes (COMAJ)

Suivi standardisé et multimodal de patients présentant une MA du sujet jeune (début avant 60 ans)

Inclusions entre juin 2009-31/12/2017

Inclusion

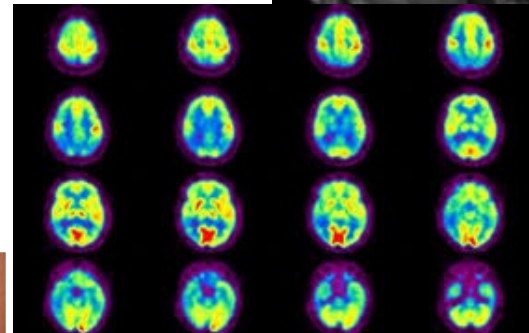
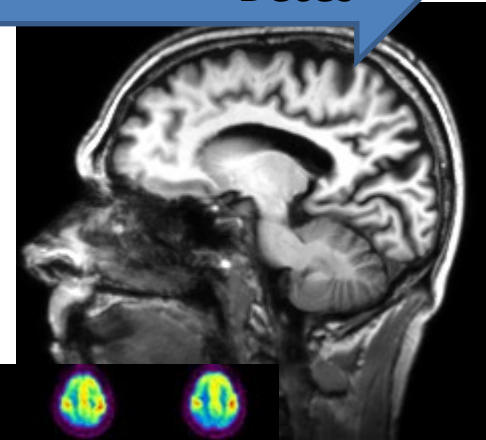
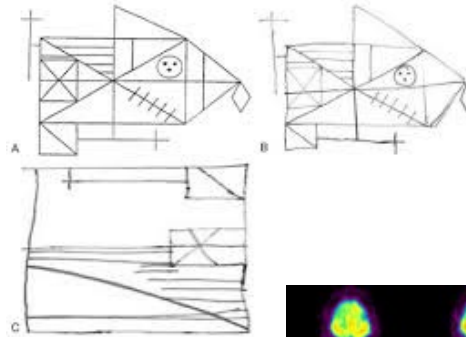
Tous les 6 mois

Tous les ans

Décès

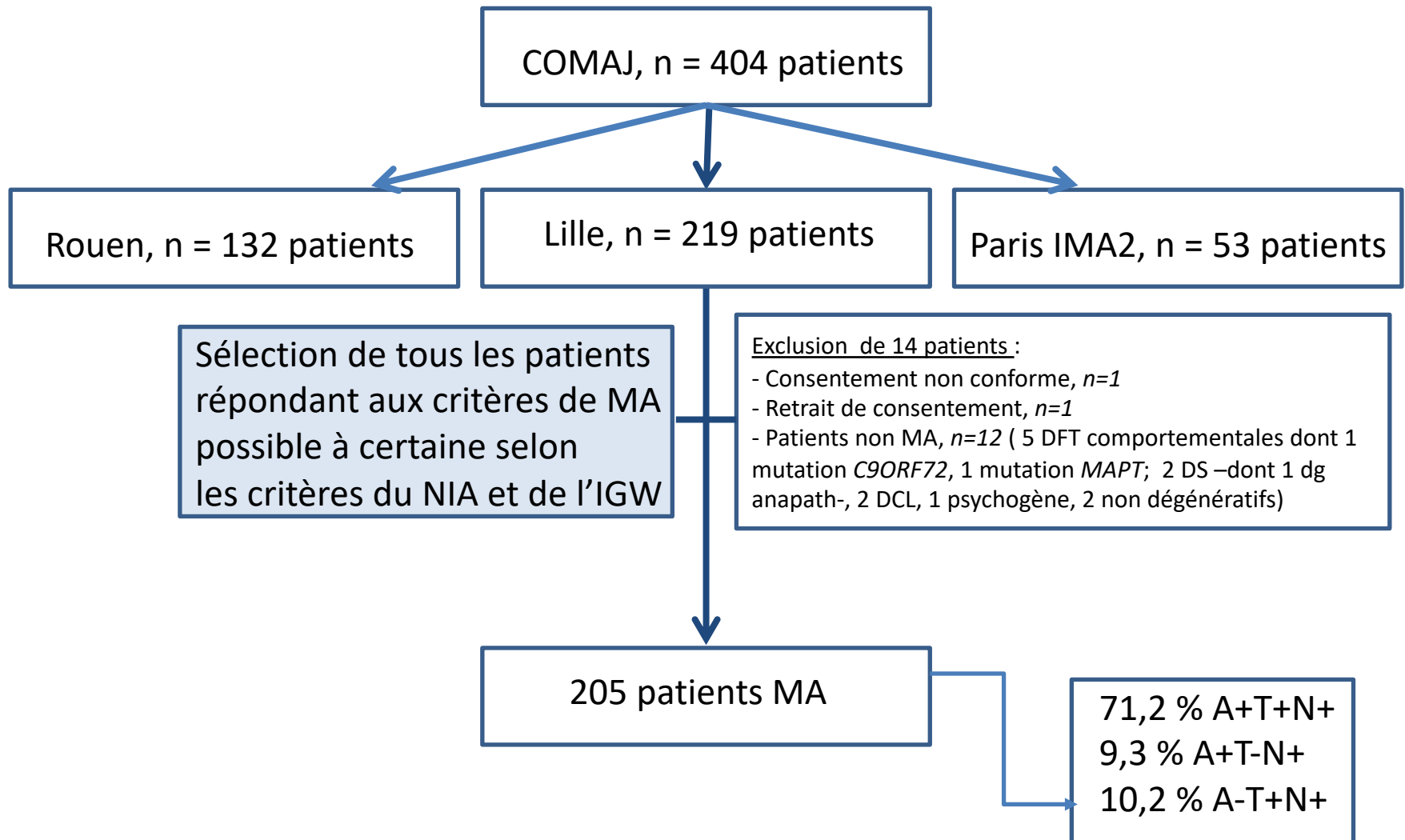
Recueil à l'inclusion puis tous les 6 mois :

- Données cliniques (antécédents, examen clinique, traitement)
- Données cognitives, comportementales et d'autonomie
- Données médicosociales



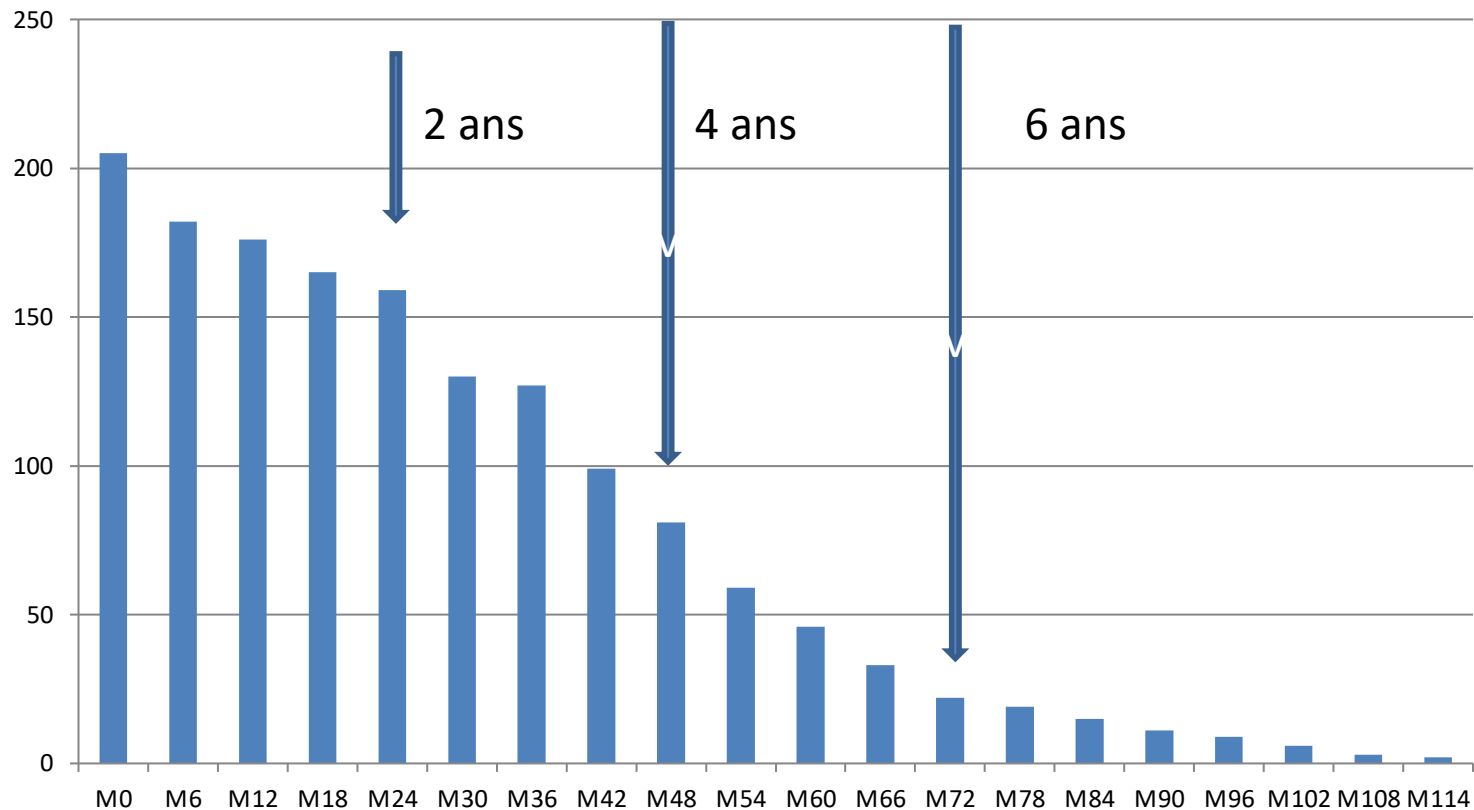
Examens complémentaires :

- **Données biologiques à l'inclusion :**
 - Statut APOE (Rouen)
 - Recherche de mutation autosomique dominante (*PSEN1* et 2, *APP*, -Rouen-)
 - Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien
- **Données d'imagerie** (IRM 3T et TEP FDG annuelles)
- **Données neuropathologiques**



COMAJ Lille suivi des patients

Nombre de visites dans la cohorte COMAJ n=1549



Description des patients

Caractéristiques démographiques	Résultats
Sexe (Féminin/Masculin)	62%/38%
Niveau d'études	
Aucune scolarisation	0,5% (n= 1)
Primaire (CE)	30,2% (n= 62)
Collège, CAP, Brevet	35,6% (n=73)
BEP, Lycée, Bac	17,1% (n=35)
Supérieur	16,6% (n=34)
Début de la maladie	
Age aux premiers symptômes	53,8 ans $\pm$ 3,6
Plainte mnésique à l'avant plan	68,3% (n=140)
Conscience des troubles	61% (n=125)
Diagnostic	
Age à la première consultation	56,5 ans $\pm$ 3,9
MMSE à la première consultation	21,1 $\pm$ 5,1
Délai 1ers symptômes/ 1 ^{ère} cs	2,8 ans $\pm$ 2,1
Age au diagnostic	57,6 ans $\pm$ 4
MMSE au diagnostic	18,7 $\pm$ 5,1
Délai diagnostique	3,9 ans $\pm$ 2,3
Age lors de l'inclusion dans COMAJ	58,7 ans $\pm$ 9,1
Délai 1ers symptômes et inclusion dans COMAJ	5,5 ans $\pm$ 3

- Prédominance féminine
- Niveau d'étude moyen plus bas que la population générale :
Moins de diplômés de l'enseignement supérieur (17% vs 20% en population générale pour cette classe d'âge)
- Délai diagnostique et d'inclusion prolongé

- Insee (enquête Emploi), traitements MENESR-DEPP, 2012
- OECD (2013), Regards sur l'éducation 2013: Les indicateurs de l'OCDE, OECD Publishing, Paris

Résultats exprimés en moyenne $\pm$ écart type

Description des patients

Antécédents médicaux	% (n)
Dyslipidémie	40,7% (n=83)
Tabac	39,5% (n=81)
Dont tabac sevré	67,9% (n=55)
Diabète	8,3% (n=17)
HTA	39% (n=80)
Obésité	8,8% (n=18)
Arythmie cardiaque	5,4% (n=11)
AVC ischémique	0,5% (n=1)
AVC hémorragique	0 % (n=0)
Sédentarité	8,3% (n=17)
SAS	6,3% (n=13)
OH	14,6% (n=30)
Dont OH sevré	78,6% (n=22)
Trauma crânien	5,4% (n=11)
Epilepsie	4,9% (n=10)
Dépression	53,2% (n=109)
Anxiété	30,7% (n=63)
Toxicomanie	0% (n=0)
Bipolarité	0% (n=0)
Cancer	9,3% (n=19)

Superposable à la population générale à l'exception du surpoids : en moyenne plus maigres que la population générale, moins d'obésité (24,4%)

ATCD de dépression élevé (32% dans la même classe d'âge)

Low Prevalence and Clinical Effect of Vascular Risk Factors in Early-Onset Alzheimer's Disease
Chen et al., J Alzheimer's Dis. 2017

Comparativement à la cohorte NeedYD:
4,5% de diabète,
2,3% obésité,
20,3% HTA
Gerritsen et al 2016

Low Prevalence and Clinical Effect of Vascular Risk Factors in Early-Onset Alzheimer's Disease

Yaohua Chen^{a,b,c}, Adeline Rollin Sillaire^{a,b,c,*}, Jean Dallongeville^d, Emilie Skrobala^{a,b}, David Wallon^{c,e}, Bruno Dubois^{c,f}, Didier Hannequin^{c,e} and Florence Pasquier^{a,b,c} the Lille YOD study group¹

^aUniversity Lille, INSERM U1171 (Degenerative and Vascular Cognitive Disorders), Lille, France

^bCHU Lille, Memory Clinic, Lille University Medical Center, Lille, France

^cCNR-MAJ (Reference Center for Early-Onset Alzheimer's Disease and Related Disorders), Lille, France

^dINSERM U1167, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

^eUniversity Rouen, INSERM U1079 (IRIB), Rouen, France

^fInstitute of Memory and Alzheimer's Disease (IM2A), UMR S1127, AP-HP, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Pierre et Marie Curie University, Paris, France

Accepted 3 August 2018

Abstract.

Background: Determinants of early-onset Alzheimer's disease (EOAD) are not well known. In late-onset AD, vascular risk factors (VRFs) are associated with earlier clinical manifestation.

Objective: The objective of this study was to assess the putative association between VRFs and EOAD.

Methods: We studied participants with dementia meeting criteria for EOAD (recruited into the French CoMAJ prospective cohort study from 1 June 2009 to 28 February 2014) and age-, gender-matched controls (ratio 1:3, drawn randomly from the French MONA-LISA population-based survey between 2005 and 2007). Demographic data, VRFs, comorbidities, treatments, and APOE genotypes were compared in multivariable logistic regression analyses.

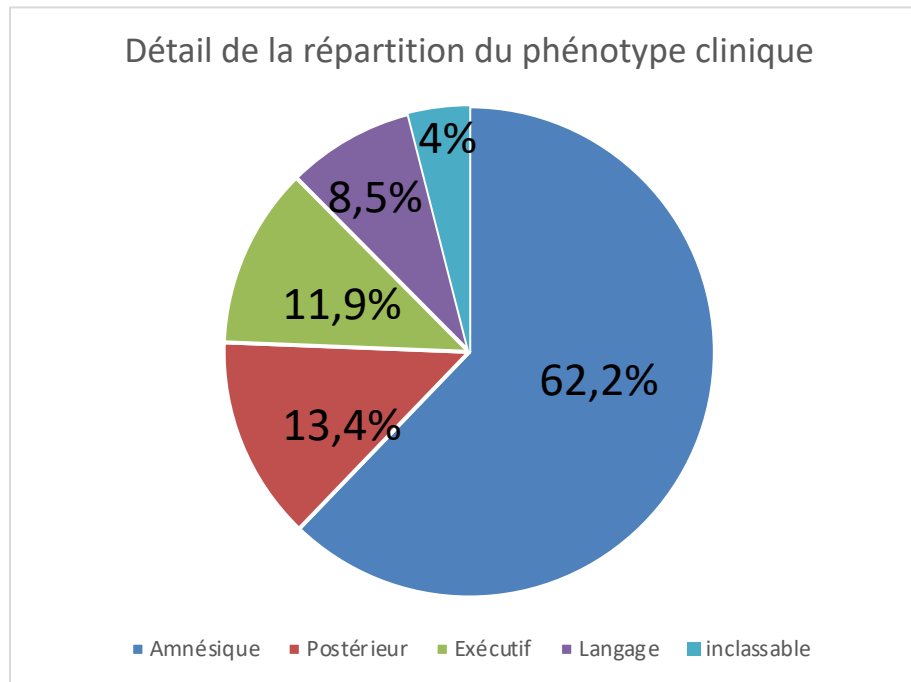
Results: We studied 102 participants with dementia (mean $\pm$ standard deviation age: 59.5 ± 3.8 ; women: 59.8%) and 306 controls. Compared with controls, EOAD participants had spent less time in formal education (9.9 ± 2.9 versus 11.7 ± 3.8 y; $p < 0.0001$), were less likely to be regular alcohol consumers ($p < 0.0001$), had a lower body mass index (-2 kg/m^2 ; $p < 0.0004$), and a lower mean systolic blood pressure (-6.2 mmHg ; $p = 0.0036$). The prevalence of APOE $\epsilon 4$ allele was higher in participants with dementia than in controls (50% versus 29.4%; $p = 0.0002$), as was the prevalence of depression (48% versus 32%; $p < 0.001$). Similar results were observed in multivariable analysis. Compared with EOAD participants lacking VRFs, EOAD participants with at least one VRF had a higher prevalence of depression (29.6% versus 53.3%, respectively; $p = 0.03$).

Conclusion: The prevalence of VRFs is not elevated in EOAD patients (in contrast to older AD patients). Extensive genetic testing should be considered more frequently in the context of EOAD.

Présentation cognitive des patients

Phénotype clinique	% (n)
Typique (amnésique)	62,2% (n =125)
Atypique (non amnésique)	37,8% (n= 76)

4 données manquantes



Cognition, comportement et autonomie

Evaluations	M0
Evaluations cognitives	
CDR (/3)	1,4 ± 0,9
MMSE (/30)	14,4 ± 7,2
Mattis *(/144)	100,8 ± 24,9 (n= 144)
SIB ** (/50)	20,1 ± 14,1 (n=68)
BREF (/18)	7,7 ± 4,7
Echelles comportementales	
EDF (/4)	2,1 ± 1,3
NPI (/12)	4,1 ± 2,5
NPI gravité (/36)	6,7 ± 5,1
NPI retentissement (/60)	11,3 ± 9,6
Echelles d'autonomie	
IADL détection (/4)	2 ± 1,5
IADL conséquences (/4)	1,6 ± 1,3
DAD (%)	58,8 ± 31,5
Echelle de fardeau de l'aidant	
Zarit (/88)	27,76 ± 15,4

Maladie déjà évoluée à l'inclusion
Reflet pour partie du retard diagnostique

Perte d'autonomie marquée

Scores exprimés en moyenne ± écart type

*Mattis effectuée si MMS ≥10, **SIB (Severe impairment battery) effectuée si MMS <10

Comparaison hommes/femmes

Pas de différence :

- MMS au diagnostic et à M0
- CDR,DAD, Zarit
- Forme MA

Différence IADLs conséquences (1.15 vs 1,87,
 $p=0,0001$)

Evolution des profils en fonction des périodes

Period				
2009-2011		range	N	Missing data
Time interval between first symptoms and diagnosis	3.9±2.2	[0.5-10.4]	63	3
MMSE score at diagnosis	19.5±5.6	[6-29]	53	13
Time interval between first symptoms and inclusion in the COMAJ cohort	6.2±3.1	[1.1-15.4]	66	0
MMSE at inclusion in the COMAJ cohort	13.3±8.2	[0-27]	66	0
CDR at inclusion in the COMAJ cohort	1.6±1	[0.5-3]	60	6
2012-2014				
Time interval between first symptoms and diagnosis	3.9±2.3	[0.8-12.4]	63	3
MMSE score at diagnosis	18.4±4.4	[10-27]	54	12
Time interval between first symptoms and inclusion in the COMAJ cohort	5.3±2.7	[1.6-14.8]	66	0
MMSE at inclusion in the COMAJ cohort	13.8±7.3	[0-25]	66	0
CDR at inclusion in the COMAJ cohort	1.5±0.9	[0.5-3]	66	0
2015-2017				
Time interval between first symptoms and diagnosis	3.7±2.4	[0.3-12.5]	72	1
MMSE score at diagnosis	18.2±5.2	[5-29]	66	7
Time interval between first symptoms and inclusion in the COMAJ cohort	5.2±3	[0.7-14.8]	73	0
MMSE at inclusion in the COMAJ cohort	16±6	[0-28]	73	0
CDR at inclusion in the COMAJ cohort	1.1±0.7	[0.5-3]	68	5

- Délai 1ers signes/ M0 diminue avec l'année d'inclusion ($p=0,0195$)
- Patients moins sévères (MMS et CDR) à M0 en fonction de l'année d'inclusion ($p=0,0183$ et $p = 0,0007$)

Mais pas de différence pour le délai diagnostique et pour le MMS au diagnostic ($p=0,4325$ et $p=0,2524$)

Données génétiques

Antécédents familiaux

- 59,1 % d'antécédents de maladie neurodégénérative (MA, maladie à corps de Lewy, maladie de Parkinson...)
- 42,4% d'antécédents de MA

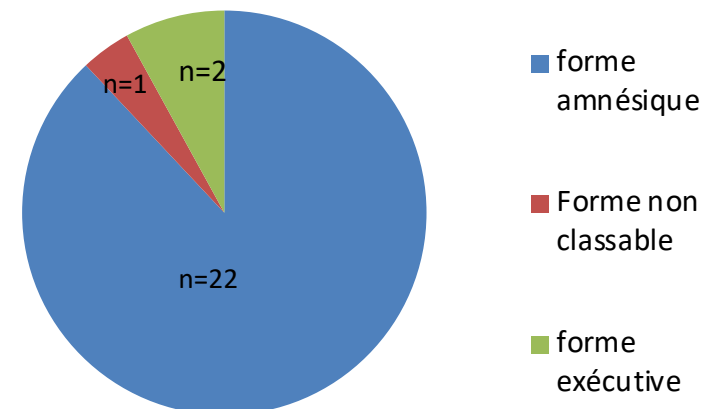
7,8% de mutations génétiques retrouvées (16/205) :

- 5 mutations *APP*
- 3 duplications *APP*
- 8 mutations *PS1* (dont 4 non décrites mais pathogènes)
- 0 mutation *PS2*

Génotype <i>APOE</i>	4/4	3/4	3/3	2/3	4/2
N *	25	72	95	3	6
%	12,4%	35,8%	47,3%	1,5%	3%

*4 données manquantes

Patients *APOE* 4/4



50-60% des MA ont au moins un *APOE4* (Van der flieer et al 2010)
Balasa 2010 : 59% 3/3; 28,2% 3/4; 12,8% 4/4

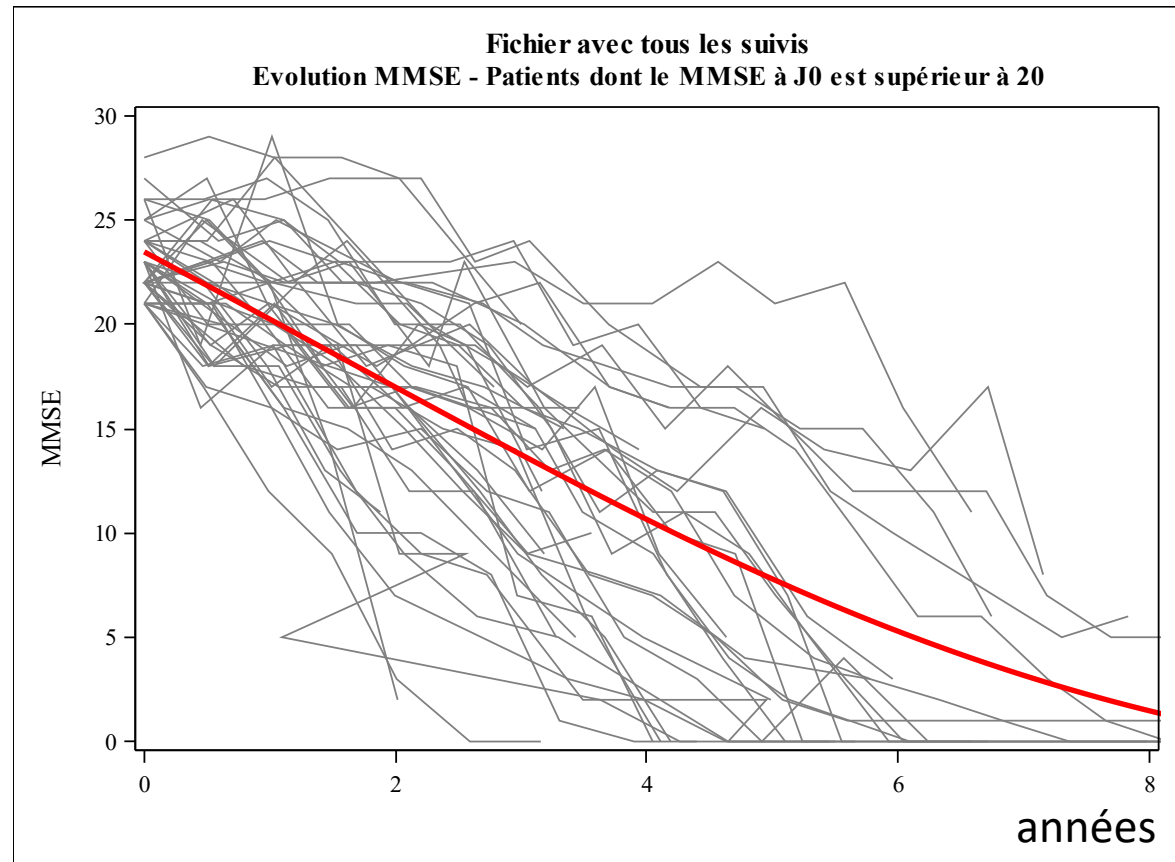
Evolution des patients

MMS>20:

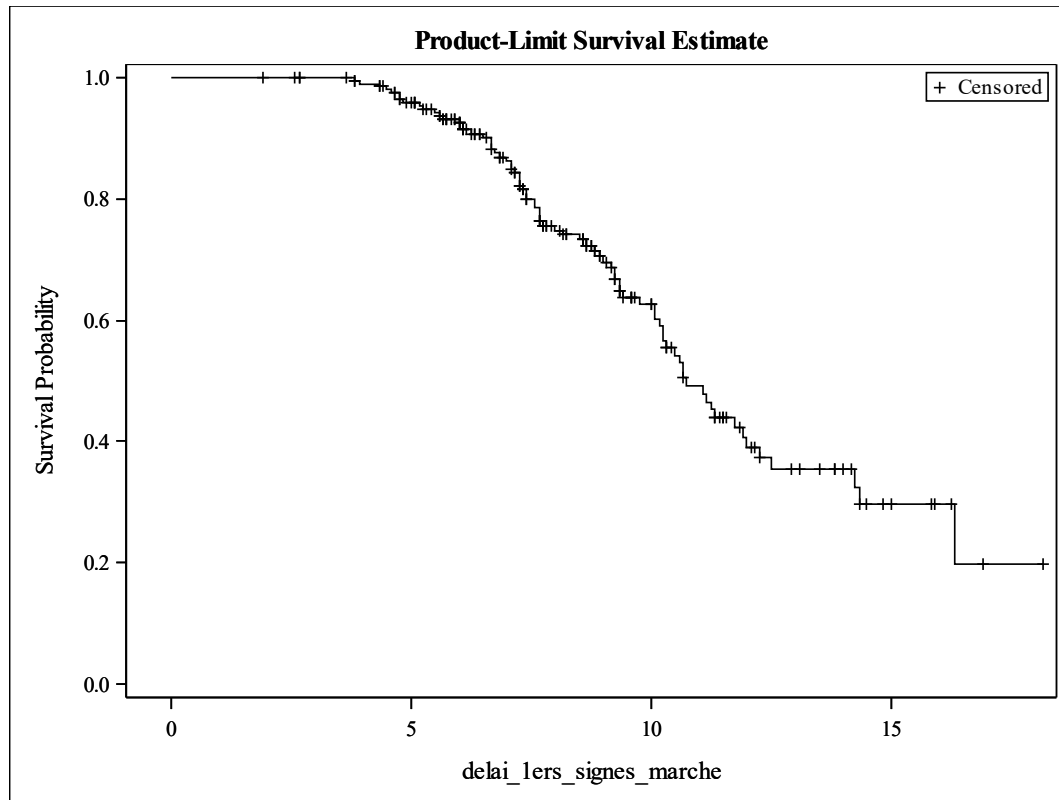
n = 46

Perte annuelle de
3,5 points de MMSE
($p < 0,0001$)

($\neq 2,5$ points/an NeedYD,
Gerritsen et al. 2018)



Evolution des patients



37 % des patients présentent une atteinte de la marche (aide/perte)

à 10,7 ans des premiers signes, 50% des patients marchent avec une aide ou ne marchent plus

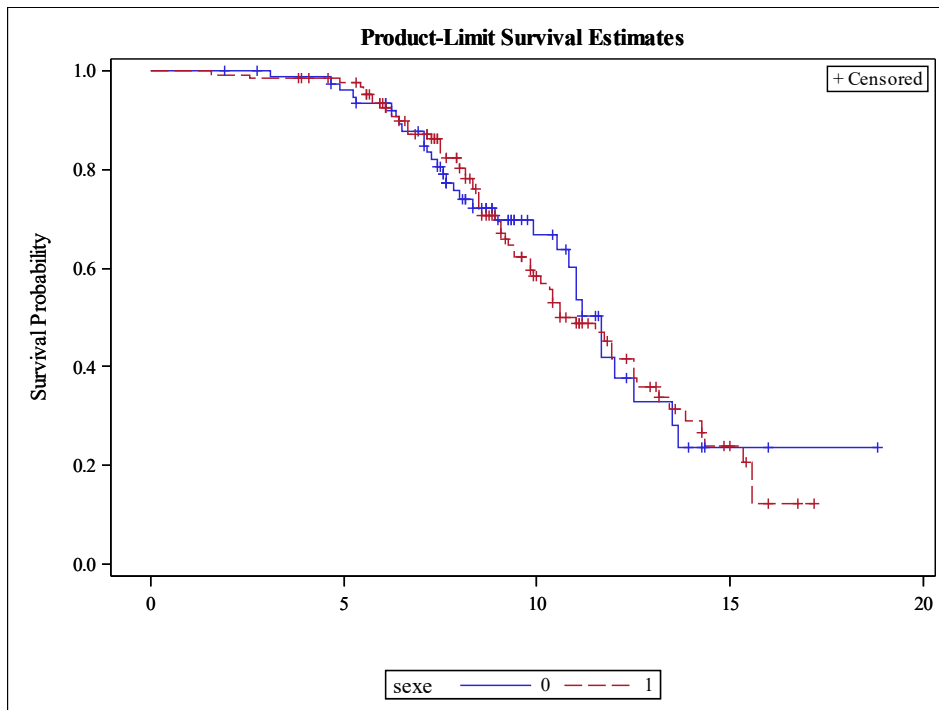
19,5% des patients développent une épilepsie

Devenir des patients COMAJ

- 46,3% des patients entrent en EHPAD (n=95)
- Age moyen : 62,7 ans $\pm$ 4,1
- Après 7,8 $\pm$ 11,8 ans d'évolution de la maladie
- 4,8 $\pm$ 16,5 ans après le diagnostic
- Restent 5,2 $\pm$ 15,5 ans institutionnalisés

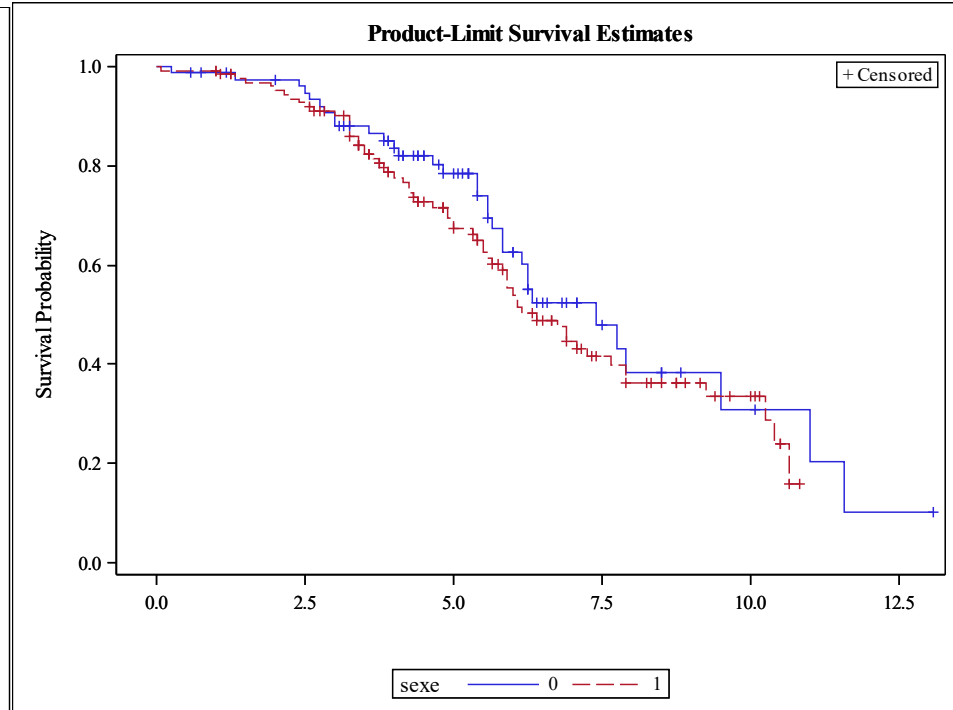
Devenir des patients COMAJ

Délai premiers signes/entrée en EHPAD



Médiane d'entrée en EHPAD
depuis les premiers signes :
Hommes : 11,7 ans IC [10,5-13,5]
Femmes : 11 ans IC [9,8-12,5]
Pas de différences sur courbes de survies H/F
associées à l'entrée en EHPAD ($p=0,84$)

Délai diagnostic/entrée en EHPAD



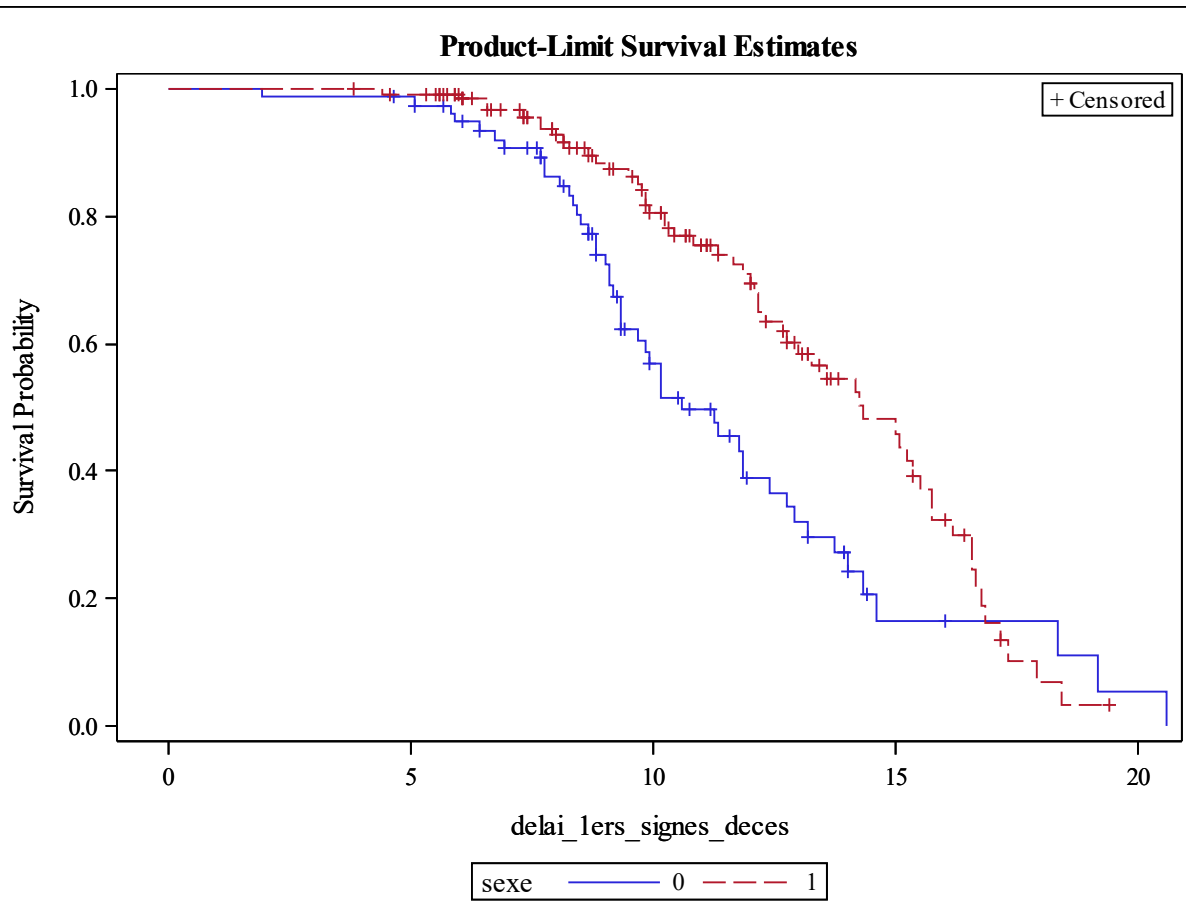
Médiane d'entrée en EHPAD
depuis le diagnostic :
Hommes : 7,4 ans IC [5,8-9,5]
Femmes : 6,4 ans IC [5,7-7,9]
Pas de différences sur courbes de survies H/F
associées à l'entrée en EHPAD ($p=0,31$)

Devenir des patients COMAJ

104 patients décédés (50,7%)

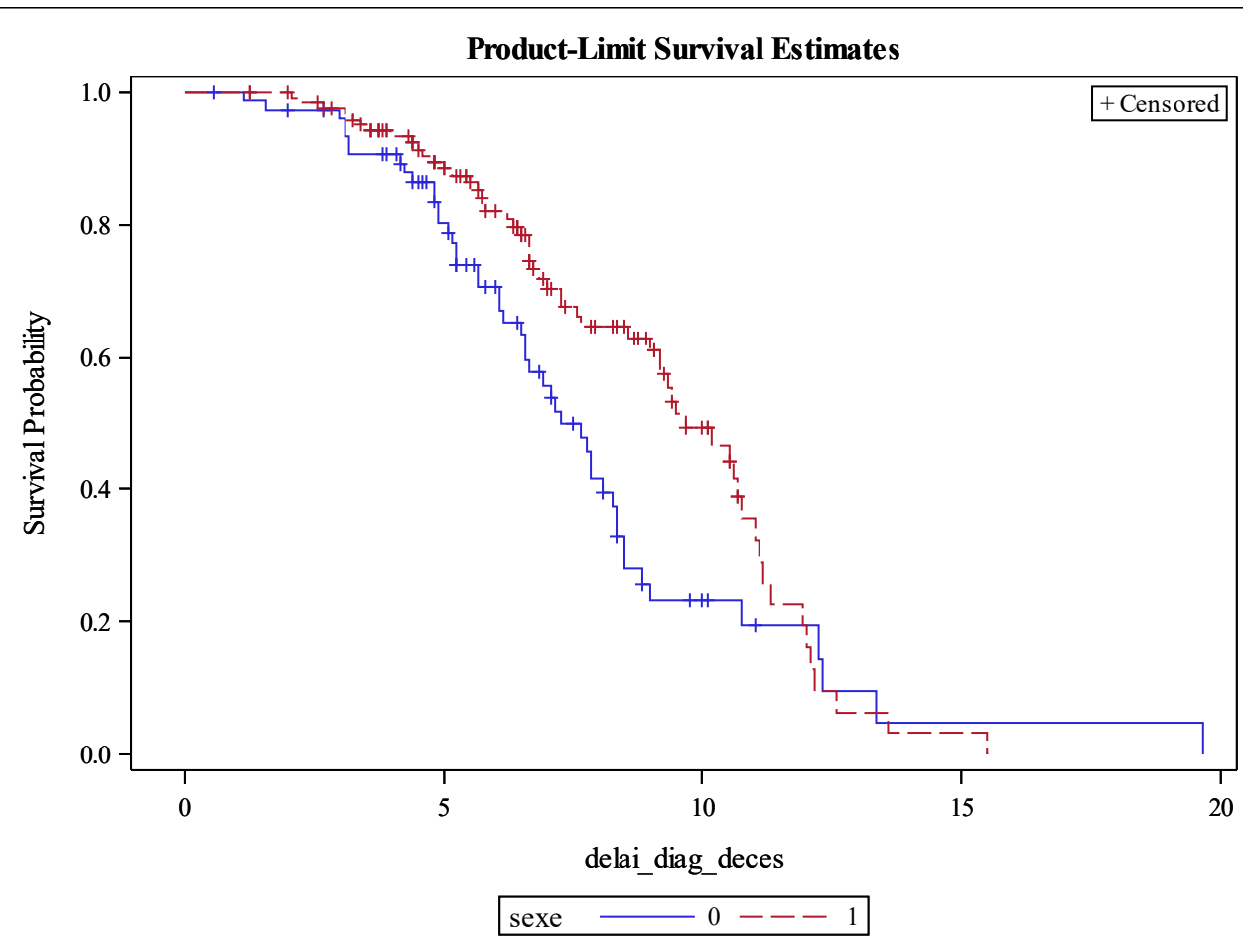
- 24 examens neuropathologiques (23%) confirmant le diagnostic de MA (+ 1 en cours d'analyse)
- Age au décès : 65,1 ans $\pm$ 4,3
- Durée d'évolution de la maladie : 11,3ans $\pm$ 3,6 ans [2-19,1 ans]
- 15,6 $\pm$ 1,1ans IC[13,4 -17,75] Gerritsen et al. 2019

Devenir des patients COMAJ



Médiane de survie
depuis les premiers signes :
Hommes : 10,6 ans IC [9,3-12,4]
Femmes : 14,3 ans IC [12,8-15,5]
Courbes de survies H/F différentes
($p=0,0034$)

Devenir des patients COMAJ



Médiane de survie
depuis le diagnostic :
Hommes : 7,3 ans IC [6,6-8,3]
Femmes : 9,7 ans IC [9-10,75]
Courbes de survies H/F différentes
($p=0,0193$)

Conclusion

Délai diagnostique important : 3,9 ans

Pas d'amélioration du délai diagnostique depuis 10 ans...

Présentations cliniques atypiques (38%)

Existence de formes familiales autosomiques dominantes (7,8%)

Épilepsie fréquente (19,5%) au cours du suivi

Survie est plus longue que chez les patients plus âgés (11,3 ans contre 8,5 ans)

Courbes de survie différentes entre les femmes et les hommes
et médiane de survie plus longue chez les femmes

Facteurs liés au délai diagnostique ?

Facteurs expliquant l'évolution diagnostique (âge de début, APOE, forme clinique...)?