

[Epidemiology of Alzheimer's disease: methodological approaches and new perspectives]

Claudine Berr, Marie-Noël Vercambre, Tasnime Akbaraly

► To cite this version:

Claudine Berr, Marie-Noël Vercambre, Tasnime Akbaraly. [Epidemiology of Alzheimer's disease: methodological approaches and new perspectives]. Psychologie

neuropsychiatrie du vieillissement, 2009, 7 Spec No 1, pp.7-14. <10.1684/pnv.2009.0191>. <inserm-00486949>

**HAL Id: inserm-00486949**

**<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00486949>**

Submitted on 27 May 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives**

### **Epidemiology of Alzheimer's disease: methodological approaches and new perspectives**

Berr Claudine <sup>1,2</sup>, Vercambre Marie-Noel<sup>1,3</sup>, Akbaraly Tasnime Nassime <sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>INSERM U888, Université Montpellier 1

<sup>2</sup> Service de Neurologie, CMRR Languedoc-Roussillon, CHU Montpellier

<sup>3</sup> Fondation MGEN pour la santé publique, Paris

<sup>4</sup> Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Royaume-Uni

Auteur correspondant :

Dr Claudine BERR

Directeur de recherche INSERM

INSERM U888, Pathologies du système nerveux: recherche épidémiologique et clinique.

Hôpital La Colombière, 39 Avenue Charles Flahault, BP 34493

34093 Montpellier Cedex 5, France

Tel : 33 (0) 4 99 61 45 66

Fax : 33 (0) 4 99 61 45 79

Mail : [claudine.berr@inserm.fr](mailto:claudine.berr@inserm.fr)

## Résumé

Depuis les deux dernières décennies, la multiplication des travaux épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer menés sur de larges cohortes permet de disposer de données sur la fréquence et d'une vision plus globale des facteurs de risque qui augmentent la probabilité de survenue de la maladie. Toutefois, l'identification précise des facteurs qui vont potentialiser ou ralentir le processus pathologique de la maladie est encore incomplète. Une des difficultés majeures provient de la définition (syndromique) de la maladie et de son diagnostic. Par ailleurs, il est particulièrement difficile de déterminer la chronologie des relations exposition-maladie. Tant pour les facteurs de risque vasculaire que pour les facteurs de risques liés au mode de vie comme les habitudes alimentaires et les activités physiques, sociales..., il est difficile de déterminer à quelle(s) période(s) de la vie une modification des facteurs de risques pourrait retarder l'apparition de la maladie. Le suivi de plus en plus long des cohortes, la meilleure compréhension du rôle des potentiels facteurs de risques connus à ce jour et de leurs interactions constituent une priorité de recherche pour un jour pouvoir prévenir efficacement la maladie d'Alzheimer.

Mots Clés : facteurs de risque, mode de vie, intervention, prévention

## Abstract

Over the last 20 years, a number of epidemiological studies on Alzheimer's disease (AD) have been conducted on large cohorts providing databases for studying disease frequencies and leading to a more global overview of AD risk factors. However, precise identification of factors which potentiate or delay the pathological process of the disease is still uncompleted. One of the major problems comes from difficulties in defining cases and obtaining good clinical diagnoses in population-based studies. Moreover, it is difficult to determine the chronology of exposure-disease relationships whatever the factors studied: vascular factors, life habits (dietary habits, physical, social or intellectual activities...). Which life-course period is important for proposing interventions to modify these factors remains a central question. The longer follow-up of large cohorts and a better knowledge of potential risk factors constitute a research priority if we want to prevent efficiently AD in the near future

Key words: risk factors, life habits, intervention, prevention

Où en est la recherche épidémiologique dans le domaine des démences et de la maladie d'Alzheimer (MA) et quels en sont les perspectives ? Pour donner des éléments de réponse à ces deux questions, il est nécessaire de présenter au préalable les difficultés spécifiques auxquels les travaux épidémiologiques sur les démences doivent faire face. Cet exposé permettra de mieux comprendre pourquoi, malgré la multiplication des études épidémiologiques, et une nette amélioration de la qualité méthodologique de ces études depuis ces 10 dernières années, de nombreuses questions sur l'épidémiologie des démences restent encore en suspens, Toutefois ces études ont permis d'ouvrir de nouvelles pistes dans la prévention de la maladie en rassemblant les éléments nécessaires (ie quels facteurs, dans quelle population), à la mise en place d'études d'intervention, permettant de valider ou non le rôle préventif d'un facteur. Par ailleurs, l'évolution du concept et de la définition de la MA offre également de nouvelles perspectives d'études de la maladie.

## 1- Pourquoi est-il difficile d'étudier la MA

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé, la deuxième étiologie étant la démence vasculaire (DV), les autres causes moins fréquentes sont la démence fronto-temporale et la démence à corps de Lewy.

La difficulté principale de l'épidémiologiste est d'identifier les cas de démences dans une population définie. Pour cette identification, il doit mettre en place une démarche active pour repérer ces cas: dans la mesure où seul un cas de démence sur deux est diagnostiqué, tous stades confondus, selon les estimations provenant de les études françaises[1] ou d'études menées dans d'autres pays [2] [3]. Aux stades légers de la maladie, seul un cas sur trois est connu par le patient ou son médecin et le diagnostic de démence n'est bien souvent pas porté même à des stades relativement sévères. Les étapes qui limitent le repérage des cas de démence à partir de base de données médicaux-administratives sont illustrées schématiquement dans la figure 1. Contrairement à certaines idées reçues, il n'est pas possible de s'appuyer sur des bases de données existantes comme celle des assurances maladies type déclaration ALD (Affections de Longue Durée) ou du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, résumés de sortie standardisés) pour dénombrer des cas de démences et il faut aller sur le terrain, dans la population générale vivant à

domicile et en institution rechercher les cas et porter des diagnostics qui, souvent, ne sont pas connus, ni du sujet ou de son entourage, ni du médecin traitant.

Il n'est pas non plus envisageable d'utiliser les données systématiques sur les causes de mortalité pour estimer les taux de démences et documenter une éventuelle évolution temporelle ou spatiale de la maladie. Une analyse récente des données de mortalité en Angleterre et au Pays de Galles montre l'impact important des changements de classification des causes de décès mais également des modalités de déclaration sur les chiffres de mortalité associés aux démence ou à la maladie d'Alzheimer [4]

La plupart des études en population ont adopté une stratégie en deux temps pour repérer les cas de démence: une première étape de « *screening* » de la population d'étude utilisant des tests permettant de repérer les individus suspectés de démence, et une phase diagnostique lors de laquelle les personnes repérées ont un examen clinique permettant de poser un éventuel diagnostic de démence. Parmi les différents tests neuro-psychologiques utilisés pour le repérage des cas, le test du MMSE (*Mini Mental State Examination*) est le plus fréquemment utilisé. Ainsi ce repérage des cas pose toujours le problème majeur de la sensibilité et de la spécificité des outils ou algorithmes utilisés dans le repérage des cas suspects. Toutefois, il s'agit de la procédure la plus couramment utilisée pour des raisons de faisabilité, d'acceptabilité et de coût.

Une autre difficulté à laquelle l'épidémiologiste doit faire face dans l'estimation des cas de démences est liée au fait que les populations incluses dans ces études ne sont pas toujours en adéquation avec les objectifs. En effet, idéalement si l'on veut pouvoir calculer des taux d'incidence ou de prévalence, la population d'étude doit être représentative de la population d'origine sur laquelle on souhaite extrapoler les résultats ce qui implique de disposer d'un groupe exhaustif ou d'un échantillon tiré au sort. L'échantillon doit théoriquement inclure les sujets vivant à leur domicile et ceux vivant en institution, la démence étant une cause majeure d'institutionnalisation. La sous-représentation de sujets vivant en institution dans les études peut conduire à une sous-estimation des démences. En pratique, même si on dispose de listes comme les listes électorales pour repérer les sujets de plus de 65 ans en population générale, différents obstacles vont être rencontrés. Les taux de contacts puis d'acceptation de participer peuvent être limitatifs et la sélection des sujets inclus peut être

différentielle, avec un risque de sous-représentation des cas prévalents si, par exemple, les taux d'acceptation sont moins bons chez les sujets présentant des troubles cognitifs [5].

Pour les données d'incidence, la problématique de recherche des cas est similaire mais peut avoir l'avantage de s'appuyer sur des données cognitives longitudinales permettant d'objectiver un déclin des fonctions cognitives entre deux examens. En revanche, les problèmes d'« attrition » (terme mal traduit par « usure de la cohorte ») sont importants dans les études sur le vieillissement, tant en raison des décès (source de censure par intervalles si une démence débute dans l'intervalle entre une étape de suivi et le décès) que de l'absence de suivis. Les sujets non suivis le sont pour des raisons multiples dont certaines sont directement liées au développement de la pathologie démentielle, comme par exemple l'entrée en institution. Le développement de la recherche dans le domaine de la modélisation bio-statistique permet de mieux prendre en compte une part de ces facteurs [6].

Les difficultés dans la détection des cas de démences ont également des conséquences sur l'étude des facteurs de risque de MA dans la mesure où il est, difficile de dater avec précision le début de la maladie. Par ailleurs, le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer est probablement actif de nombreuses années avant l'apparition des premiers signes cliniques. Ainsi quand on réalise des études sur les facteurs de risque de MA à partir de cas incidents repérés dans une cohorte, le groupe « normal » chez lequel le diagnostic de démence n'a pas été porté comprend nécessairement un nombre non négligeable de cas de MA à un stade préclinique, ce nombre dépendant aussi de l'âge de la population étudiée. De plus, pour pouvoir améliorer les procédures de suivi dans les études longitudinales, il faut développer des stratégies pour caractériser et renseigner indirectement les sujets non suivis et ainsi limiter la sous-estimation des taux et la sélection des cas incidents qui servent de base aux travaux sur les facteurs de risque.

L'étude de cas incidents reste néanmoins beaucoup moins problématique que la méthodologie cas-témoins qui avait apporté les premières données sur les facteurs de risque de MA dans les années 1990. L'obtention de données rétrospectives est associée à des biais de déclarations ou de mémoire quelle que soit la pathologie étudiée. Dans la MA où les patients souffrent de troubles de la mémoire, ces données sont le plus souvent recueillies auprès d'un informant; et les problèmes augmentent pour les comparaisons cas-témoins quand les témoins sont interrogés directement. Même dans les études de cohorte débutant après 60 ans, les atteintes de la mémoire liés à la phase préclinique de la MA peuvent aussi être à

l'origine de biais de déclaration et il est certainement plus aisé de mettre en évidence des facteurs de risque objectivement mesurables comme des dosages sanguins ou des facteurs génétiques et plutôt des caractéristiques actuelles des individus que leurs antécédents médicaux ou l'historique d'expositions comme des prises de médicaments.

Enfin une des difficultés qui doit être évoquée avant de clore ce chapitre est celle de l'âge des sujets. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation des troubles sensoriels, des pathologies chroniques et d'une multiplication des comorbidités qui viennent compliquer la recherche des cas et le diagnostic étiologique des démences. Les symptômes neuropsychiatriques comme l'apathie, l'agitation ou la dépression sont aussi fréquemment associés à une démence. Plus les sujets sont âgés, plus il devient difficile de poser un diagnostic.

## 2- Le point sur les connaissances

### a. Données d'épidémiologie descriptive

La prévalence des démences, toutes causes confondues augmente exponentiellement entre 65 et 85 ans et double environ tous les 5 ans. Après 85 ans cette augmentation est moins bien documentée, les sujets très âgés étant relativement peu nombreux dans la plupart des études et les difficultés diagnostiques plus importantes dans cette tranche d'âge. Dans certains travaux, l'augmentation de la prévalence des démences, après 85 ans, poursuit sa trajectoire exponentielle avec l'âge, tandis que dans d'autres la courbe de prévalence décrit un plateau[7].

Pour donner des chiffres, au vu des difficultés énoncées précédemment, mieux vaut s'appuyer sur des méta-analyses qui en regroupant des données issues de plusieurs études, permettent de moyenniser les différences entre-études, de s'appuyer sur des effectifs plus importants et ainsi de fournir des estimations plus précises que ce soit au niveau de la population globale ou par sous-groupes. La méta-analyse de données européennes EURODEM, portant sur 11 études réalisées avant 2000, indique une prévalence de 6.4% pour les démences toutes causes confondues, 4.4% pour les MA et 1.6% pour les DV [8]. Les taux de prévalence des études européennes les plus récentes varient entre 5.9% (Italy, the

Couselince Study) et 9.4% (Pays Bas, Rotterdam Study) avec des taux plus élevés chez les femmes surtout après 75 ans.

La prévalence d'une maladie dépend à la fois de son incidence (nombre de nouveaux cas) et de la durée de la survie des patients (pour une maladie chronique). Si un traitement permet de prolonger la survie des patients, un des corollaires sera une augmentation de la prévalence. Il est donc indispensable, en particulier pour des pathologies chroniques comme les démences, d'estimer et de suivre l'incidence de la maladie pour évaluer sa progression en terme de nombre de cas. La dernière analyse internationale reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (Delphi consensus) nous donne une estimation au niveau mondial du nombre de cas de démence, avec 24.3 millions de cas, et près de 4.6 millions de nouveaux cas chaque année, correspondant à un nouveau cas toutes les 7 secondes [9]. Le nombre de cas attendus va doubler tous les 20 ans, plus de 80 millions de cas en 2040. Environ 60% des cas vivent dans des pays développés mais le nombre de cas va aussi augmenter très fortement en Chine, Inde et autres pays d'Asie et du Pacifique Ouest.

De récentes estimations basées sur un modèle utilisant les chiffres d'incidence Européens de démence par âge et sexe, les risques relatifs de mortalité liés à la démence stratifiés par tranche d'âge, et les projections des coefficients de mortalité en population générale nous permettent de réactualiser les cas actuels et attendus en France[10]. En 2010 le nombre de cas de démence devrait atteindre 754 000, soit 1,2% de la population totale et 2,8% de la population active. D'ici 2050 ce chiffre devrait être multiplié par 2,4 soit 1 813 000 cas, représentant 2,6% de la population totale et 6,2% de la population active. Ces projections sont très sensibles aux hypothèses d'évolution de la mortalité en population générale.

## **b. Les hypothèses étiologiques et les pistes de protection**

La maladie d'Alzheimer apparaît être une pathologie multifactorielle complexe, pour laquelle la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux entrent en interaction. Les dernières études menées sur des cohortes de jumeaux ont montré combien l'étude des facteurs génétiques était importante dans la maladie d'Alzheimer [11]Gatz et al . mais ont également permis de mettre en évidence le poids considérable des facteurs environnementaux dans la survenue des démences[12] . Le facteur de risque génétique le plus connu pour la maladie d'Alzheimer implique le gène (situé sur le chromosome 19) de l'Apolipoprotéine E (APOE), une protéine qui intervient dans le transport du



cholestérol.[13]. En 2009, grâce à l'analyse du génome de plus de 20 000 individus dont 6 000 étaient atteints de MA, deux nouveaux gènes de prédisposition de la MA ont pu être identifiés [14]: le gène de la clusterine (CLU), connue aussi sous le nom d'apolipoprotéine J, localisé sur le chromosome 8 et le gène du récepteur 1 du composant 3b/4b du complément (CR1), situé sur le chromosome 1. Le rôle de ces deux nouveaux gènes dans l'apparition de la MA n'est pas encore connu mais ils pourraient intervenir dans l'élimination du constituant majeur des plaques amyloïdes, le peptide  $\beta$  amyloïde.

Concernant les facteurs environnementaux, ils englobent classiquement les facteurs socio-démographiques comme l'âge le niveau d'étude, les facteurs liés au mode de vie comme la pratique d'activité physique, les habitudes alimentaires, la consommation de tabac, d'alcool) mais également certains facteurs biologiques liés au mode de vie et modifiables au cours du temps tels que l'hypertension, la dyslipidémie ou le diabète. Nous proposons dans les paragraphes suivants de dresser un très rapide, et non exhaustif, état des lieux de l'avancée des connaissances sur les associations entre ces différents facteurs et la maladie d'Alzheimer.

En épidémiologie étiologique l'objectif est d'identifier des associations causales entre des facteurs d'exposition et une maladie, la présence de ces facteurs augmentant (facteurs de risque) ou diminuant (facteurs de protection) la probabilité de survenue de la maladie. La MA est une maladie du sujet âgé mais on commence à s'intéresser non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic mais plus globalement à la vie entière du sujet en particulier la période « midlife », qui se situe vers 40-50 ans [15]. En effet, des facteurs de risque associés à la survenue de maladies chroniques à un âge avancé peuvent en fait agir à des périodes précoces de la vie (enfance, vie adulte ou stade pré-veillissant) et se cumuler tout au long de celle-ci [16]. Par ailleurs, il n'est pas exclu que certains de ces facteurs auront des effets différents sur le processus pathologique de la maladie selon les périodes de la vie. Certaines études épidémiologiques suggèrent, par exemple, que souffrir d'hypertension artérielle n'aurait pas le même effet sur le risque de démences selon la période de vie où débute l'hypertension (avant ou après 65 ans).

Un faible niveau d'études a souvent été associé à un risque augmenté de développer une démence dans les études de cohorte [17-19]. Cette observation a fait naître l'hypothèse de la réserve cérébrale (ou réserve cognitive) selon laquelle l'entraînement intellectuel, dont

le niveau d'études est un indicateur, contribuerait au développement du réseau neuronal via une densification de l'arborescence synaptique et dendritique et une meilleure vascularisation du cerveau. La sollicitation intellectuelle maintiendrait ensuite ce réseau en meilleur état de fonctionnement selon le principe du « use it or lose it ». Outre le niveau de connaissances acquis au cours de la jeunesse, la stimulation intellectuelle (pratique fréquente d'activités intellectuelles telles que la lecture et des jeux de lettres et de chiffres) chez les sujets adultes [20] ou chez des sujets plus âgés [21] est apparue associée à un moindre risque de démence. Plus généralement, une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux Etats-Unis trouve un effet globalement favorable (c'est-à-dire associé à une diminution du risque de démence) de la *richesse* des activités, que ces activités soient intellectuelles, sociales ou physiques [15]. Des études longitudinales récentes réalisées en population générale ont rapporté une association entre la pratique régulière et/ou soutenue d'une activité physique et un moindre risque de déclin cognitif ou de démence [22-26].

En ce qui concerne les facteurs de risque vasculaires, les résultats deviennent de plus en plus étayés par des études de cohorte. Les relations entre pression artérielle et démence sont complexes et dépendraient de la période de la vie [27]. L'hypertension (non traitée) autour de 50 ans pourrait multiplier le risque de développer une démence par un facteur 4 environ par rapport à une personne ayant une tension normale [28]. Le cholestérol est un composant essentiel du cerveau, et son rôle dans la formation des plaques amyloïdes est souvent évoqué. Les nombreuses études épidémiologiques portant sur le lien entre le niveau de cholestérol et la maladie d'Alzheimer sont toutefois contradictoires [29]. Comme pour l'hypertension artérielle, ce serait plutôt le niveau élevé de cholestérol en milieu de vie qui serait le plus associé à une augmentation du risque de démence, avec un facteur multiplicatif du risque de l'ordre de 2 pour un cholestérol total > 6,5 mmol/L. L'impact potentiel sur le déclin cognitif de l'utilisation de certaines statines a été étudié à partir de données de cohortes ou dans le cadre d'essais cliniques mais l'ensemble des résultats n'est pas en faveur d'un effet significativement protecteur du traitement. Le risque de démence, qu'elle soit d'origine vasculaire ou de type Alzheimer, serait multiplié par 1,5 à 3 chez les personnes atteintes d'un diabète sucré et l'influence du statut glycémique pourrait aussi varier selon la période de la vie [30].

Différentes hypothèses sous-tendent ces observations: 1) les maladies vasculaires et cérébrovasculaires sont des facteurs « précipitant » de la MA ; 2) il y a effet additif ou

synergie des deux pathogénies Alzheimer et vasculaire ; 3) des facteurs de risques communs entre pathologies vasculaires et MA 4) les démences classées MA seraient souvent des démences vasculaires (erreurs de classification). Cette dernière hypothèse doit être considérée si on envisage de remettre en question les définitions actuelles des démences.

Enfin parmi les facteurs environnementaux, la nutrition [31] et les apports alimentaires plus particulièrement suscitent depuis ces dernières années un intérêt croissant, sans doute parce qu'il s'agit d'une « exposition quotidienne », déterminante dans la survenue des pathologies telles que l'hypertension la dyslipidémie ou le diabète, et les maladies cardiovasculaires qui comme nous l'avons vu sont étroitement associées au risque de survenue de la MA. Plusieurs études de cohorte telles que l'étude PAQUID ou l'Étude du Vieillissement Artériel (EVA) en France ont montré une relation entre l'apport en antioxydants et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif et sont en faveur d'un rôle protecteur des antioxydants vis-à-vis du vieillissement cérébral. Dans l'étude EVA utilisant des dosages d'acides gras dans les membranes des globules rouges, le risque de déclin des fonctions cognitives diminue chez les sujets ayant les taux les plus hauts d'AGPI oméga 3 [32]. Un effet protecteur de la consommation de poisson, aliment riche en d'AGPI oméga 3, sur le risque de démence a été décrit chez des sujets âgés de l'étude PAQUID [33] et plus récemment de l'étude des 3 Cités (E3C) [34]. Des interactions entre l'apport nutritionnel en lipides et les caractéristiques génétiques (notamment les gènes impliqués dans le métabolisme et le transport lipidique) interviennent probablement, rendant complexe l'observation des associations entre acides gras et risque cognitif. L'association entre les nutriments impliqués dans le cycle de l'homocystéine (vitamines B6, B12 et folates) et le risque de démence ou de déficit cognitif a aussi été exploré dans le cadre d'études longitudinales et d'essais d'intervention avec des résultats discordants.

L'épidémiologie nutritionnelle de la maladie d'Alzheimer fait face à de nombreuses difficultés. 1/ Même si des études ont mis en évidence des relations protectrices entre certains nutriments et la survenue de la maladie, les individus ne consomment pas des nutriments ou des aliments isolés mais bien des repas entiers ou les nutriments ingérés interagissent de manière complexes. 2/ Ces repas sont également conditionnés par des habitudes alimentaires qui sont étroitement liées au milieu socioculturel des sujets, à leur mode de vie (activité sportive régulière, consommation de tabac...) mais également à la présence de maladies chroniques. 3/ Il semble également que les mêmes apports alimentaires

n'aient pas le même effet sur le processus cognitif selon le patrimoine génétique des individus. Cette liste non exhaustive explique souvent les résultats discordants entre les études épidémiologiques (études de cohorte et essais randomisés) portant sur les relations entre l'alimentation et la MA

### 3- Les perspectives de recherche

#### a. Diagnostic des démences : évolution des concepts et des outils diagnostics

Récemment, la définition des cas pour les travaux de recherche sur la maladie d'Alzheimer a été remise en cause. Lorsque l'on détecte chez le patient des troubles fonctionnels dans le domaine de la mémoire, le processus de dégénérescence du tissu cérébral est déjà significativement avancé et il est important de pouvoir repérer le plus tôt possible les premiers éléments spécifiques de la maladie, avant même que les éléments caractéristiques d'un syndrome démentiel ne soient présents. Le stade prodromal [35] est défini comme la phase de pré-démence de la maladie d'Alzheimer, chez un patient ayant des troubles de la mémoire depuis plus de 6 mois et présentant un syndrome amnésique de type hippocampique. A ce stade prodromal pourrait être associée la recherche de biomarqueurs spécifiques, détectés dans le liquide céphalorachidien (protéine tau, A $\beta$ ) et des données issues des techniques d'imagerie cérébrale (atrophie de l'hippocampe à l'IRM, et métabolisme/perfusion réduits dans les régions temporale et pariétale du cerveau, par neuro-imagerie fonctionnelle SPECT ou TEP). Les examens nécessaires pour obtenir ces critères cliniques et para-cliniques au sein de grandes cohortes épidémiologiques sont difficilement envisageables tant pour des raisons pratiques que financières ou éthiques mais ils conduisent à envisager la MA avec un regard nouveau et vont peut être à moyen terme modifier les approches de recherche clinique. Ils soulignent aussi le fait que le moment où le diagnostic est posé est en fait arbitraire, la réalité du déclin cognitif ne pouvant être simplement dichotomisée en deux états, normal/dément.

L'identification de marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer qui pourrait être proposée à des stades précliniques ou prodromaux est aussi une des pistes qui pourraient nous permettre de mieux repérer ou diagnostiquer les cas, avec une bonne spécificité. Pouvoir « mesurer » directement la maladie d'Alzheimer plutôt que son phénotype clinique, par un marqueur qui serait accessible par imagerie ou, mieux encore par

un prélèvement biologique non invasif (sérum ou plasma) [36,37], permettraient d'obtenir de meilleures estimations des risques quels que soient les facteurs étudiés et ainsi une avancée sensible de nos connaissances sur l'épidémiologie de la MA.

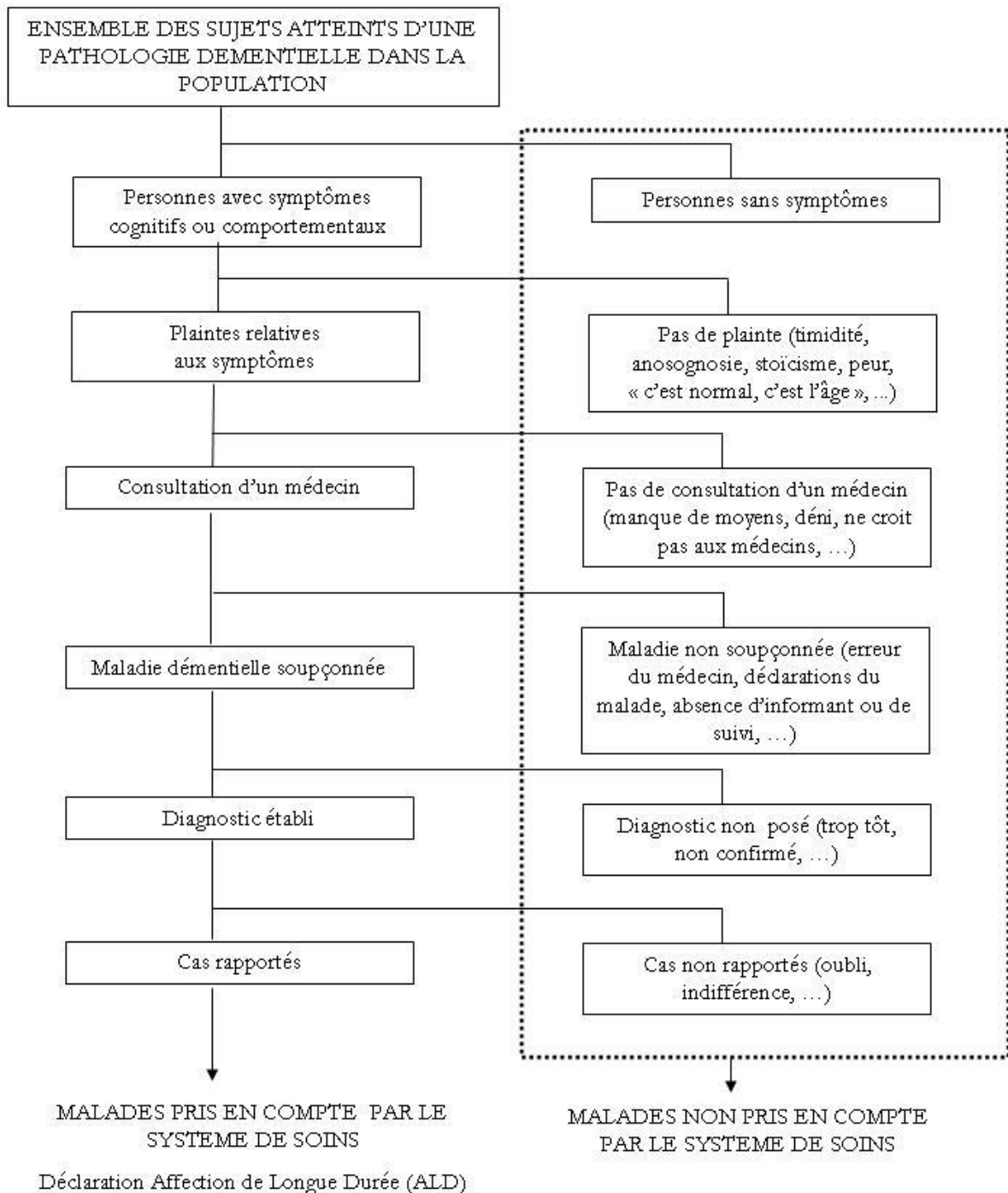
#### **b. Le temps des essais d'intervention**

La survenue d'une démence n'est pas en règle générale, un phénomène brutal. C'est le stade ultime d'une détérioration cognitive dont la vitesse varie d'un individu à l'autre. Compte tenu de l'espérance de vie des personnes à risque, un ralentissement de ce processus, dont l'effet serait de retarder de quelques mois le stade démentiel, aurait des conséquences importantes sur la prévalence de la démence et sur le coût, au sens large, de sa prise en charge. Il est encore difficile aujourd'hui de proposer une intervention de prévention primaire avant tout déclin cognitif. Nos efforts doivent se concentrer vers des essais de prévention secondaire durant la phase pré-démentielle permettant d'intervenir potentiellement dès les premiers stades du déclin cognitif pour retarder la conversion vers la démence. Le pari des années à venir va être celui de notre capacité à proposer des interventions tant dans le champ relativement classique des facteurs vasculaires que dans celui de la modification des habitudes de vie des individus telles que les habitudes alimentaires, la pratique d'activités physique et intellectuelle.

Ces interventions sont, à priori, plus difficiles à mettre en place et à mener que les essais thérapeutiques car elles impliquent de modifier des habitudes, un mode de vie. Une difficulté supplémentaire est de déterminer à quelle(s) période(s) de la vie ces interventions doivent être mises en place pour être efficaces. Le défi doit être cependant relevé et les études d'intervention doivent désormais faire partie des priorités de recherche actuelles dans le vieillissement cérébral.

Figure 1. Relativité du tableau de morbidité des pathologies démentielles établi à partir des sources ordinaires

Figure 1: Different pathways to dementia diagnosis



## References

1. Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:407-415
2. Kurz X, Scuvee-Moreau J, Salmon E, Pepin JL, Ventura M, Dresse A. La démence en Belgique: taux de prévalence chez les sujets âgés consultant en médecine générale. *Rev Med Liege* 2001;56:835-839
3. Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, Manfreda J, Strain LA. Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 2006;16:477-484
4. Griffiths C, Rooney C. Trends in mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia, England and Wales 1979-2004. *Health Stat Q* 2006;Summer 30:6-14
5. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, van Tilburg W. Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia. *Int J Epidemiol* 1997;26:1055-1062
6. Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med* 1998;17:1973-1988
7. Ankri J, Poupard M. [Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:349-360
8. 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:S4-9
9. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117
10. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2009
11. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry* 2006;63:168-174
12. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2005;352:862-864
13. Lambert JC, Amouyel P. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32 Suppl 1:S62-70
14. Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009
15. Fratiglioni L, Paillard Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology* 2004;3:343-353
16. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006;5:87-96
17. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimers Disease. *JAMA - JournaloftheAmericanMedicalAssociation* 1994;271:1004-1010
18. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1999;66:177-183
19. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:195-204

20. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1911-1920
21. Akbaraly TN, Portet F, Fustini S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: Results from the Three-City Study. *Neurology* 2009;73:854-861
22. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 2004;292:1447-1453
23. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Jama* 2004;292:1454-1461
24. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-651
25. Larson EB, Wang LI, Bowen J, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81
26. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70:1786-1794
27. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499
28. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55
29. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:841-852
30. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *The Lancet Neurology* 2008;7:184-190
31. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007;11:132-152
32. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:803-808
33. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Bmj* 2002;325:932-933
34. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69:1921-1930
35. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet neurology* 2007;6:734-746
36. Sonnen JA, Montine KS, Quinn JF, Kaye JA, Breitner JC, Montine TJ. Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet neurology* 2008;7:704-714
37. Lambert JC, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, et al. Association of plasma amyloid {beta} with risk of dementia: The prospective Three-City Study. *Neurology* 2009;73:847-853

Pour en savoir plus

Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques médicaux et sociétaux. Expertise collective  
INSERM Les éditions INSERM 2007 <http://ist.inserm.fr/basisrapports/alzheimer.html>