



La maladie d'Alzheimer : des facteurs de risque au diagnostic

Catherine Helmer
Médecin de santé publique, chargée de recherche Inserm U 897 Bordeaux

Claudine Berr
Médecin épidémiologiste, directeur de recherche Inserm U 888 Montpellier

Marie-Ève Joël
Économiste, professeur à l'université Paris Dauphine

Jean-François Dartigues
Professeur de santé publique à l'Ispe, université Bordeaux III, neurologue au CMRR d'Aquitaine, CHU Bordeaux

En 2004, on comptait 766 000 personnes atteintes de démence de plus de 75 ans (850 000 si on compte à partir de 65 ans). État des connaissances sur les facteurs de risque de cette pathologie et les pistes de prévention possibles.

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en population

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neuro-dégénérative évolutive s'exprimant par des troubles de la mémoire et un déclin cognitif, le plus souvent associés à des troubles comportementaux, et évoluant vers une perte progressive d'autonomie, caractérisant un syndrome démentiel. La maladie d'Alzheimer représente la cause principale de syndrome démentiel, au moins dans 70 % des cas.

En France comme dans les autres pays, la maladie d'Alzheimer est sous-diagnostiquée et sous-traitée. On considère qu'un diagnostic est posé seulement dans un cas sur deux [30]. Les estimations du nombre de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés montrent en effet qu'environ 850 000 personnes seraient atteintes actuellement en France [52]. Pourtant, si l'on se réfère à des indicateurs comme la prescription médicamenteuse ou la déclaration en affection de longue durée (ALD 15), les chiffres sont beaucoup plus faibles : environ 175 000 personnes étaient traitées par inhibiteur de l'acétylcholinestérase en 2005 et on estime à 315 000 le nombre de personnes en ALD 15 ou sous inhibiteur de la cholinestérase (données non publiées).

Ce sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer est principalement observé chez les personnes les plus âgées. L'Étude des 3 cités (3C) [1] montre, à partir d'un échantillon de près de 500 sujets ayant une démence,

qu'environ un tiers de ces personnes démentes ne se sont jamais plaintes à leur médecin généraliste, et que, parmi les deux tiers ayant eu une plainte, la moitié seulement a ensuite consulté un spécialiste (neurologue, psychiatre ou gériatre) [32]. Mais surtout, seuls 20 % de ceux âgés de plus de 85 ans avaient été adressés à un spécialiste, alors que ce recours au spécialiste était rencontré pour près de la moitié des sujets âgés de 65 à 74 ans. Après 85 ans, ce sont donc 4 malades sur 5 qui n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement. Outre l'âge, ce recours au spécialiste est également très dépendant du niveau d'éducation, les personnes de bas niveau d'éducation consultant deux à trois fois moins souvent un spécialiste. Ce recours au spécialiste est d'autant plus important que la 1^{re} prescription de traitement « antidéméntiel » doit en France passer par le spécialiste.

Même quand il est porté, le diagnostic l'est souvent avec retard à un stade de démence parfois avancé, ce qui retarde de manière préjudiciable la prise en charge médicale et médico-sociale des patients et alourdit la charge des familles. Ceci est corroboré par la *Facing Dementia Survey*, vaste enquête européenne d'opinion qui montre que le délai entre le début de la démence et le diagnostic est de vingt-quatre mois en moyenne en France, et que seuls 40 % des patients consultent pour

la première fois à un stade de démence légère, tandis que la plus grande part (54 %) est diagnostiquée à un stade modéré et certains uniquement à un stade sévère (7 %) [3]. Plusieurs facteurs expliquent cette insuffisance de diagnostic, liées au patient, à l'entourage, et/ou au médecin. Plusieurs barrières au diagnostic ont été mises en avant dans la littérature, parmi lesquelles notamment la possibilité de conséquences négatives du diagnostic et l'efficacité modérée des traitements antidémenciels.

S'il n'y a actuellement pas suffisamment d'arguments en faveur d'un dépistage systématique de la maladie d'Alzheimer, avec notamment peu de preuves de l'amélioration du pronostic de personnes systématiquement dépistées, le diagnostic plus précoce de personnes ayant une plainte doit par contre être encouragé. En effet, si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, il est possible de la soigner, tout au moins de freiner son évolution. Il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques dont l'efficacité a été démontrée par des études conduites en double aveugle et de bonne qualité. Quatre médicaments sont actuellement disponibles : trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

(IACHÉ; le donépézil, la rivastigmine, la galantamine), et un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la mémantine. Ces médicaments sont d'autant plus bénéfiques qu'ils sont prescrits tôt. Il y a donc une perte de chance pour les patients à ne pas être traités le plus tôt possible. De plus, en dehors de ces traitements spécifiques, des médicaments psychotropes peuvent être efficaces sur les troubles du comportement, les troubles de l'humeur, les délires, les hallucinations qui peuvent être observés au cours de la maladie et qui compliquent grandement la prise en charge au quotidien. Reconnaître la maladie en permet la prise en charge qui vise à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Plus tôt le diagnostic est fait, plus tôt le patient est inscrit dans une filière de prise en charge. Cette médicalisation des patients permet d'évaluer les problèmes spécifiques posés par la maladie, les capacités de l'entourage à y faire face, les besoins et les aides à apporter tant au patient qu'à son entourage afin d'anticiper les complications qui viennent inmanquablement émailler l'évolution de la maladie.

Indicateurs épidémiologiques

Estimation de la prévalence et de l'incidence

Nous avons vu que, en raison du sous-diagnostic majeur de cette maladie, il n'existe pas d'indicateur sanitaire fiable, ni de registre permettant un recensement exhaustif et pérenne des cas de maladie d'Alzheimer. 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. Une analyse récente des données de mortalité en Angleterre et au pays de Galles montre l'impact important des changements de classification, mais aussi des modalités de déclaration des causes de décès dans ce type d'étude sur la démence ou la maladie d'Alzheimer [33].

Les études de cohorte en population et leurs limites

Du fait du sous-diagnostic et de la sous-médicalisation de la maladie d'Alzheimer, seules les cohortes en population permettent d'obtenir des indicateurs épidémiologiques tels que la prévalence, l'incidence, la durée de la maladie, ainsi que la proportion de recours aux soins et aux aides. Ces cohortes populationnelles sont également la méthode la plus fiable pour l'étude des facteurs de risque des maladies ou les déterminants du recours aux soins et aux aides. Le principe de ces études est de partir d'un échantillon représentatif de la population, en général des personnes de 65 ans et plus, chez qui on réalise une évaluation cognitive systématique avec recherche et diagnostic actif d'une

éventuelle maladie d'Alzheimer, quel que soit le recours préalable aux soins. La plupart des études en population ont une stratégie de diagnostic en deux temps : d'abord un « screening » de la population en utilisant des tests permettant de repérer les individus suspectés de démence, puis une phase diagnostique où les personnes repérées ont un examen clinique permettant de poser un possible diagnostic de démence, éventuellement avec les outils paracliniques nécessaires (examen neuropsychologique, imagerie, biologie...) et un contact avec un informant. De multiples tests de repérage des cas peuvent être proposés, le score du MMSE (*Mini Mental State Examination*) étant l'outil le plus fréquemment utilisé. Cette procédure en deux temps pose toujours le problème majeur de la sensibilité et de la spécificité des outils ou algorithmes utilisés pour repérer les cas suspects, mais est le plus couramment utilisée pour des raisons de faisabilité, d'acceptabilité et de coût. Le diagnostic est essentiellement clinique, basé sur la détérioration et l'évolution des performances cognitives et leur retentissement. Le suivi longitudinal, avec évaluation du déclin au cours du temps, est primordial. Car le diagnostic de démence n'est pas un diagnostic simple, le diagnostic étiologique encore moins. Une récente revue des études en population, avec vérification neuropathologique des cas repérés en population générale, illustre la complexité de ce diagnostic à partir de 1 200 autopsies [69]. Cette revue montre de nombreux recouvrements entre les lésions