



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



pathologiques observées chez les sujets déments et non déments.

Plusieurs limites pour l'obtention de données de prévalence et d'incidence à partir des études de cohorte en population doivent être discutées.

Idéalement, la population d'étude doit être représentative de la population source à laquelle on souhaite extrapoler les résultats. 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. Les taux de contact puis d'acceptation de participer représentent aussi une source de sélection majeure, avec entre autres un risque de sous-représentation des cas prévalents.

En raison des difficultés diagnostiques de cette pathologie, des problèmes de non-identification des cas de démence et des erreurs de diagnostic peuvent survenir ; ces problèmes s'accroissent pour les cas de sévérité légère à modérée, chez les sujets âgés et en institution. Une part de la variabilité des taux obtenus dans différentes études peut être expliquée par la proportion plus ou moins grande de démences modérées détectées. Plus la recherche des cas est active, utilisant des outils très sensibles à la présence de troubles cognitifs encore mineurs, plus on repêrera de formes légères à modérées.

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 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 suivi. Les sujets non suivis le sont pour des raisons multiples, dont certaines sont directement liées au développement de la pathologie dementielle. La modélisation biostatistique permet de mieux prendre en compte une part de ces facteurs. Une étude américaine est venue documenter ce phénomène d'attrition en comparant l'incidence de la démence calculée avec des cas documentés à partir de données des services de santé (indépendants de l'attrition) à celle obtenue dans le cadre du suivi régulier systématique de la même cohorte [33]. Les sujets qui ont refusé le suivi de cohorte (refus ou incapacité de participer) ont une incidence plus élevée que ceux qui ont été suivis, l'incidence est encore plus élevée chez les sujets décédés. Ces travaux incitent à essayer dans les futures études de développer des stratégies pour caractériser et renseigner indirectement les sujets non suivis et ainsi limiter la sous-estimation des taux.

Malgré ces limites, les études de cohorte en population restent la méthode la plus fiable pour l'estimation des indicateurs épidémiologiques.

Sources de données disponibles

Il n'y a que peu d'études permettant de donner des chiffres de prévalence et d'incidence spécifiques de la maladie d'Alzheimer en France. La source principale de données françaises porte sur la prévalence des démences comprenant la maladie d'Alzheimer qui représente, selon les estimations, 70 % des cas. Elle vient de l'étude Paquid (Quid sur les personnes âgées), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et Dordogne chez des sujets âgés de 65 ans et plus. La prévalence a été estimée en 1989 et réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivant de la cohorte initiale [2, 8]. En raison du vieillissement de cette cohorte (cohorte fermée, les participants encore en vie en 2009 auront 85 ans et plus), il n'est plus possible de réactualiser les données de prévalence à partir de Paquid.

Une étude a été réalisée dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sur un échantillon de 1 062 sujets de plus de 70 ans, montrant une prévalence de 9,2 % de démences, mais la représentativité de l'échantillon (en raison d'un faible taux d'acceptation) ne permet pas d'utiliser ces résultats pour proposer des estimations nationales [33].

L'étude française des 3 cités, très pertinente pour l'étude des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer, n'a jusque-là pas permis de fournir des estimations fiables de prévalence et d'incidence, en raison d'un taux initial de participation relativement faible (37 %) aboutissant à une population de volontaires en meilleure santé que la population générale. Le suivi au long cours devrait cependant permettre des estimations plus fiables dans le futur.

Au niveau européen, nous disposons de données avec les méta-analyses réalisées dans les années 1990 et réactualisées en 2000 par le consortium Eurodem [39]. De nombreuses estimations ont été aussi publiées au niveau mondial ; parmi les plus récentes, une publication reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (Delphi consensus) [23] ; mais les estimations de ce consensus pour l'Europe reposent en très large partie sur les données d'Eurodem.

Prévalence et incidence des démences en France

Prévalence et incidence avant 65 ans

En France, une seule étude menée en 1998 à Rouen chez les moins de 60 ans permet de proposer une estimation de la prévalence pour les formes précoces de la maladie d'Alzheimer [33]. La prévalence est estimée à 0,041 % (IC 95 % [0,028-0,054]), avec 24 cas familiaux parmi les 39 cas recensés. La prévalence des démences avant 65 ans a été étudiée dans des faubourgs de Londres à partir des cas notifiés par les médecins et professionnels de santé [33]. Entre 30 et 64 ans, le taux est égal à 0,054 %, et si l'on fait cette estimation chez les 45-64 ans, ce taux est de 0,1 %. Plus anciennes, les estimations réalisées par le groupe Eurodem en 1991 donnaient une prévalence de démence égale à 0,5 %

chez les femmes et 1,6 % chez les hommes entre 60 et 64 ans, et à 0,1 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes avant 60 ans [33], soit une estimation de 32 000 personnes de moins de 65 ans présentant une démence en 2004 en France. Cependant, aucune de ces estimations n'a une précision acceptable. Les travaux systématiques réalisés à partir des fichiers de la Mayo Clinic aux États-Unis permettent d'estimer que 4,6 % des cas incidents débutent avant 65 ans [36]. À partir des 26 cas recensés, l'incidence est estimée à 8,8/100 000 entre 40 et 49 ans, 22,9/100 000 entre 50 et 59 ans, et 125,9/100 000 entre 60 et 64 ans. Neuf des 26 cas ne sont ni des pathologies dégénératives, ni d'origine vasculaire. Il n'y a pas de données de ce type sur la population française.

Prévalence après 65 ans

À partir d'analyses des données européennes du groupe Eurodem, le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4 % [39]. La prévalence augmente avec l'âge; cette augmentation est illustrée sur la figure 1. La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences prévalentes et les autres démences sont vasculaires (10 %) et mixtes (20 %). Pour la France, les chiffres obtenus dans l'étude Paquid lors du recrutement des sujets en 1988-1989 sont aussi représentés sur la figure 1. Ces chiffres de prévalence de la maladie d'Alzheimer fournis par l'étude Paquid ont été revus à la hausse lors du suivi à dix ans de cette cohorte [52]. Les estimations ont porté sur 1 461 sujets d'âge moyen 82,6 ans, avec 260 personnes démentes identifiées. Alors que la prévalence en 1989 chez les 75 ans et plus était de 7,7 %, elle était estimée en 1999 à 17,8 % pour les sujets de la même tranche d'âge, 13,2 % pour les hommes et 20,5 % pour les femmes. Elle augmente très nettement avec l'âge et

est beaucoup plus marquée en institution où plus de deux tiers des sujets sont déments. Près de 80 % des cas sont des patients atteints de maladie d'Alzheimer, 10 % sont des démences vasculaires.

Différentes études en population ont estimé la prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe (tableau 1). Outre des disparités intra-étude à des périodes différentes, des disparités entre études existent également. Ces disparités sont probablement en partie dues aux limites et aux difficultés méthodologiques pour l'obtention de données de prévalence, notamment pour les cas légers à modérés. Les estimations françaises obtenues lors du suivi à dix ans de la cohorte Paquid sont proches de celles obtenus récemment en Italie; elles sont par contre nettement inférieures à des estimations obtenues aux États-Unis.

En extrapolant à la population française de 2004 les données françaises réactualisées pour les 75 ans et plus et les données italiennes pour les 65-74 ans, on peut estimer à 766 000 le nombre de déments de 75 ans et plus et à 850 000 le nombre de déments de 65 ans et plus. Plus de deux tiers sont des femmes (618 000) et près de la moitié a plus de 85 ans (394 000).

Incidence après 65 ans

Les analyses faites à partir de huit études européennes menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) permettent d'avancer des chiffres pour chaque tranche d'âge, avec un taux d'incidence moyen qui augmente fortement de 2/1 000 personnes/année (PA) entre 65 et 69 ans à 70/1 000 PA après 90 ans [27] (figure 2).

Comme pour les estimations de prévalence, il existe dans les chiffres d'incidence une grande variabilité d'une étude à l'autre, en partie expliquée par les problèmes méthodologiques déjà évoqués ci-dessus. Certains

figure 1

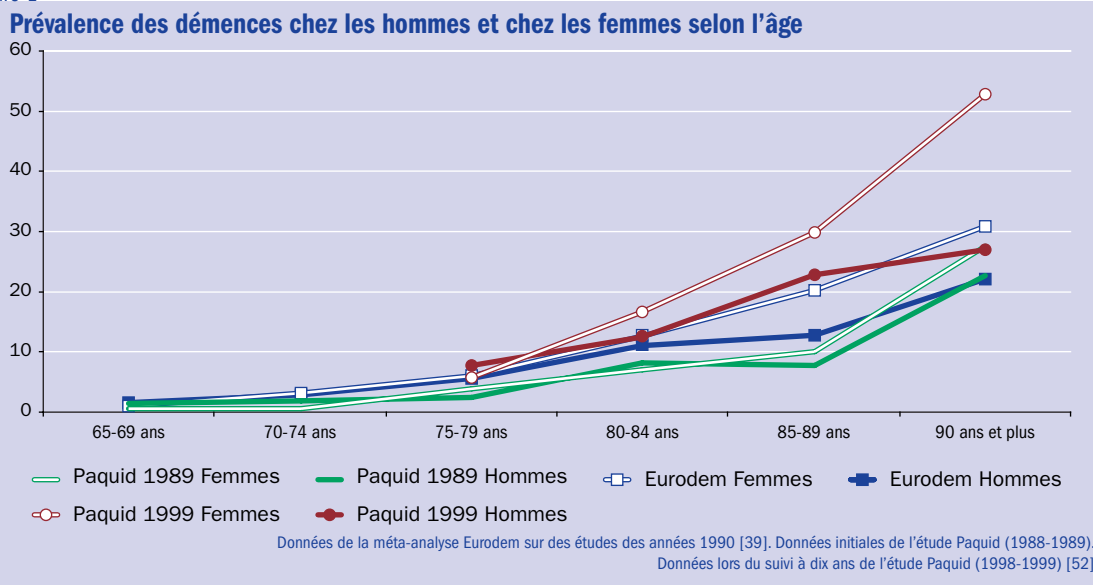




tableau 1

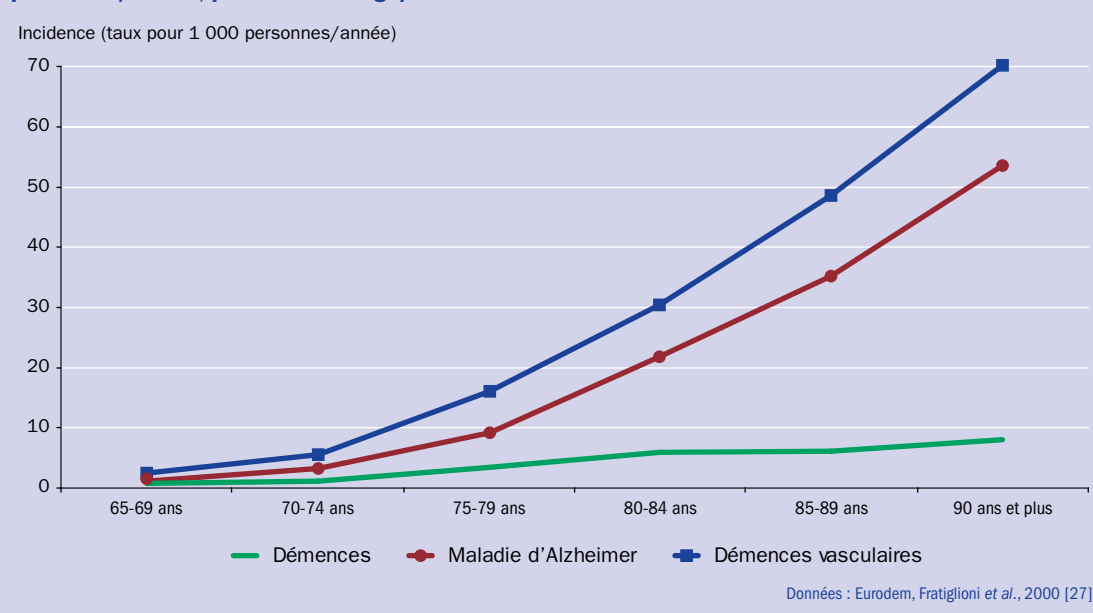
Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population

	Eurodem (Europe)	Paquid (France)	Faenza et Granarolo (Italie)	CHS (USA)
Hommes				
65-69 ans	1,6	-	0,76	9,0
70-74 ans	2,9	-	1,8	
75-79 ans	5,6	7,7	5,6	15,4
80-84 ans	11,0	12,5	15,0	33,3
85 ans et plus	18,0	23,9	23,8	42,9
Femmes				
65-69 ans	1,0	-	1,2	8,8
70-74 ans	3,1	-	3,2	
75-79 ans	6,0	5,7	6,0	20,6
80-84 ans	12,6	16,6	13,1	32,6
85 ans et plus	25,0	38,4	34,6	50,9

D'après Lobo *et al.* pour les données Eurodem, Ramarosan *et al.* pour les données Paquid, Fitzpatrick *et al.* pour les données italiennes, et De Ronchi *et al.* pour la Cardiovascular Health Study (CHS) [14, 25, 39, 52].

figure 2

Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (taux pour 1 000 personnes/année, par tranche d'âge)



de ces problèmes peuvent être pris en compte, au moins partiellement, dans les méthodes d'analyse des données. Ainsi, l'équipe de Daniel Commenges utilise dans l'enquête Paquid des modèles multi-états pour mieux prendre en compte la mortalité compétitive et les phénomènes de censure par intervalle. Alors que les analyses sur les cas incidents à dix ans portent

sur 633 cas incidents, la prise en compte des décès amène à ré-estimer l'incidence à partir de 1049 cas. Les courbes d'incidence sont notablement modifiées par cette modélisation [9]. À partir des données Insee 2004 et de ces chiffres d'incidence, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à 225 000 en France métropolitaine.

Devenir et survie des sujets déments

On commence maintenant à mieux connaître la durée d'évolution d'une démence — durée qui correspond au temps de survie des patients —, mais les facteurs qui la déterminent ne sont pas bien compris. Une bonne estimation de cette durée est pourtant nécessaire car elle est, avec l'incidence, l'autre composante déterminante pour estimer le nombre de cas présents. Comme pour la prévalence et l'incidence, l'estimation de la durée d'évolution doit reposer sur des études en population, afin de fournir une estimation sur l'ensemble des déments et sur des cas incidents, quel que soit le recours aux soins. Les premières études cliniques, réalisées dans des services de neurologie ou des consultations mémoire chez des patients souvent relativement jeunes, montraient des durées de survie assez longues, aux environs de 8-10 ans. Les études les plus récentes ont revu cette durée à la baisse mais donnent des chiffres assez concordants entre elles, entre 4 et 5,5 ans. Au terme de huit années de suivi dans la cohorte Paquid, le temps moyen de survie est égal à 4,5 ans pour des sujets déments dont l'âge moyen au début de la démence est égal à 82,3 ans. D'une façon générale, les femmes atteintes par une démence ont une survie plus longue que les hommes atteints par une démence et cette différence homme/femme est encore plus marquée lorsqu'il s'agit de la maladie d'Alzheimer. Les résultats publiés par Eurodem [34] montraient que le risque de décès est deux fois plus important pour les déments prévalents que pour les sujets non déments et la durée de survie est toujours plus faible chez les sujets déments, quel que soit l'âge. Mais cette durée de survie est très dépendante de l'âge de début de démence [30], avec une survie beaucoup plus longue chez les plus jeunes, en raison d'une mortalité souvent non spécifiquement liée à la démence aux âges les plus élevés.

Projections

Les scénarios démographiques de l'Insee montrent une augmentation de la population totale de la France pour les prochaines années, mais surtout une augmentation de la proportion des personnes âgées. En 2004, la population totale était de 59,7 millions; elle devrait atteindre 64,5 millions en 2040. Dans le même temps, si la baisse de la mortalité se poursuit au même rythme qu'aujourd'hui, la proportion de personnes de 65 ans et plus, qui était de 16,5 % en 2004, passera à 21 % en 2020 et 28 % en 2040; en chiffres bruts, nous passerons ainsi de 9,8 millions de personnes de 65 ans et plus en 2004, à 13,2 millions en 2020 et 18 millions en 2040.

Des projections du nombre de maladies d'Alzheimer et syndromes apparentés ont été proposées pour la France, estimant à 1,3 million le nombre de personnes atteintes en 2020 et à 2,1 millions en 2040 [30]. Ces projections étaient faites sous l'hypothèse d'une incidence et d'une durée de la maladie constantes, et

l'augmentation du nombre de cas ne reposait que sur l'augmentation de la population. En fonction de l'évolution des progrès dans le domaine de la prévention, du traitement et/ou de la prise en charge de l'Alzheimer, ces estimations se révéleront peut-être obsolètes en 2040. En dehors d'avancées thérapeutiques majeures, la question est de savoir si l'hypothèse d'une incidence et d'une durée constante de la maladie est réaliste. Peu d'études permettent actuellement de répondre à cette question, l'évolution des classifications (DSM III puis III-R et IV, CIM39 9 puis 10) sur les vingt dernières années et des méthodologies d'enquête rendant les comparaisons difficiles. Plusieurs analyses ont été réalisées à partir des données recueillies de 1960 à 1984 à la Mayo Clinic (Rochester); elles ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une tendance séculaire d'augmentation globale de l'incidence mais trouvent une augmentation des taux après 85 ans [33]. Dans l'étude Paquid, à âge égal, la prévalence est plus élevée dix ans après le début de l'étude (1998-1999) qu'à la phase d'inclusion de cette étude (1988-1989) [31]. On ne peut exclure que cette augmentation de prévalence soit en partie expliquée par une meilleure sensibilisation au diagnostic de démence. De plus, l'information recueillie au cours des dix ans de suivi permet certainement un diagnostic plus précis qu'à l'inclusion, grâce à la prise en compte de l'évolution des fonctions cognitives dans les algorithmes de repérage des cas au cours du suivi. Néanmoins, il est aussi possible que cette augmentation corresponde à une réelle évolution.

Des hypothèses peuvent être formulées sur l'augmentation éventuelle du nombre de cas. Elle peut être liée à une augmentation de la durée de la maladie, elle-même liée à une augmentation de l'espérance de vie ou à une meilleure prise en charge des patients; elle peut également être liée à une augmentation effective de l'incidence, notamment par la meilleure prise en charge des autres pathologies, et notamment des maladies cardio-vasculaires, pouvant aboutir à une survie prolongée de personnes particulièrement à risque, qui développeront plus souvent une maladie d'Alzheimer dans le futur. Une étude américaine, à partir de croisements de fichiers de données recueillies par les systèmes d'assurance médicale (Medicare) et utilisant les codes CIM-9, vient illustrer l'effet possible de la diminution de la mortalité par accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur l'incidence des démences durant les vingt dernières années [33]. Le taux de survie à un an après un AVC a augmenté de 53 % entre 1984 et 1990 et de 65 % entre 1991 et 1993; cette augmentation joue un rôle majeur dans la survie à cinq ans. Cette augmentation est à mettre en parallèle avec une augmentation importante des taux de démences, le taux standardisé passant de 62/1 000 PA entre 1984 et 1990 à 95/1 000 PA entre 1991 et 2000. L'augmentation est plus marquée pour la maladie d'Alzheimer et surtout après 80 ans. L'augmentation du taux de démence après un AVC ne peut expliquer que partiellement cette augmentation



et d'autres facteurs que l'amélioration de la survie après AVC sont à rechercher. La survie après d'autres pathologies vasculaires, ou après des cancers pourrait jouer un rôle également, mais cela reste à démontrer.

Dans le même temps, même si les tendances ne permettent pas de trancher, certains auteurs penchent au contraire en faveur d'une diminution future de l'incidence. Cette hypothèse est basée sur une évolution du mode de vie, avec meilleure prise en charge de l'état de santé et meilleur contrôle des facteurs de risque visés par la prévention, retardant ainsi l'âge de début de la maladie, et donc diminuant à terme la prévalence. En 1998, Brookmeyer *et al.* avaient réalisé des estimations sur la population américaine, montrant que si on reculait l'âge de début de maladie de un an, la prévalence diminuerait de 7,3 % au bout de dix ans et de 8,9 % au bout de cinquante ans. Récemment, les mêmes auteurs ont actualisé leurs projections au niveau mondial, en considérant non seulement l'incidence de la maladie mais également l'évolution de la maladie [6].

Données internationales

Ces dernières années ont vu se multiplier les méta-analyses sur la prévalence et l'incidence des démences et de la maladie d'Alzheimer. La dernière analyse internationale repose sur une méthodologie de consensus entre experts (*Delphi consensus*) [23] et 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. Le nombre de cas attendus va doubler tous les vingt ans, avec 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, en Inde et dans d'autres pays d'Asie et du Pacifique Ouest. Ces chiffres sont en accord avec ceux proposés à partir de la méta-analyse de Wimo [68] qui, de 25 millions de cas en 2000 prévoit 63 millions en 2030 et 114 millions en 2050, dont 84 millions dans les régions les moins développées; ils sont également concordants avec ceux proposés par les projections de Brookmeyer, avec 26,6 millions de cas en 2006, qui quadrupleront d'ici 2050 [6].

Conclusion

En conclusion, il est particulièrement intéressant de pouvoir faire des projections telles que celles proposées par Brookmeyer *et al.* [6] selon différentes hypothèses de réduction des risques, que cette réduction soit « naturelle » ou soit le résultat d'une intervention. Pour réaliser ces calculs, il faut disposer de données sur l'incidence selon l'âge et sur la survie avec ou sans la maladie pour pouvoir construire des taux de prévalence par âge. Ces équations sont ensuite appliquées aux données démographiques actuelles ou aux projections. Elles peuvent intégrer les effets des interventions qui pourraient changer l'incidence de la maladie ou le taux de mortalité. Ainsi, avec cette méthode, peut-on moduler les projections brutes qui sont, en l'état actuel de nos connaissances, très alarmantes. Pour obtenir des données chiffrées correctes, il est aussi indispensable de pouvoir actualiser relativement régulièrement les chiffres de prévalence, d'incidence et de survie en population, ce qui n'est actuellement pas possible en France.

Facteurs de risque et pistes de prévention

La liste des facteurs dont l'association avec la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'études est désormais très longue depuis les premiers travaux des années 1980-1990. Même si l'on peut aujourd'hui s'appuyer sur des résultats d'études de cohorte et des premières études randomisées, il est encore difficile d'identifier précisément le ou les facteurs pour lesquels il faut proposer une étude d'intervention. Des déceptions dans ce domaine ont déjà été rencontrées avec, par exemple, le cas des traitements hormonaux de la ménopause (THM). Les résultats de très nombreuses études d'observation, en faveur d'un rôle protecteur des THM sont en discordance avec ceux d'un grand essai randomisé, la WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*) [63], qui montre une augmentation du risque de démence avec un type de traitement initié chez des femmes âgées de plus de 65 ans.

Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, certains facteurs génétiques ont pu être identifiés, avec notamment des cas familiaux de maladie, survenant

très précocement. Ces cas génétiques représentent cependant moins de 5 % des cas de maladie d'Alzheimer. Outre ces cas précoces, un seul facteur de risque génétique est actuellement reconnu et admis par tous : l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, correspondant à un facteur de prédisposition génétique. Ces facteurs génétiques, non modifiables, ne seront pas abordés ici; de même l'âge, autre facteur majeur de survenue de la maladie d'Alzheimer avec une prévalence doublant tous les cinq ans après 65 ans, ne sera pas non plus abordé.

La recherche de facteurs de risque modifiables est un des enjeux majeurs de la recherche épidémiologique étiologique dans la maladie d'Alzheimer. Elle est actuellement dominée par des travaux sur les facteurs de risque vasculaires avec une montée en puissance des études sur la nutrition, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie. Toutefois, d'autres voies méritent d'être explorées, comme la place des antécédents médicaux ou les expositions à certains

Les références
entre crochets renvoient
à la bibliographie p. 46.

facteurs environnementaux. La maladie d'Alzheimer est une maladie du sujet âgé, mais on commence à s'intéresser de plus en plus, 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* », vers 40-50 ans [28]. Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci. Ces facteurs peuvent aussi avoir des effets différents selon les périodes de la vie, comme le suggèrent certains résultats sur l'hypertension artérielle.

La figure 3 proposée par Fratiglioni *et al.*, 2004 [28] résume très bien l'ensemble des facteurs actuellement incriminés dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, même si le rôle des traitements hypolipémiants et AINS mis en avant sur cette figure n'a pas été confirmé par les essais thérapeutiques passés.

Il serait trop long de passer en revue ici tous les facteurs potentiellement modifiables incriminés dans la maladie d'Alzheimer et de détailler les arguments pour et contre l'implication réelle de ces facteurs. Il faut cependant savoir que, pour la plupart des facteurs impliqués, les données sont issues d'études d'observation et n'ont pas toujours été confirmées par des essais d'intervention. Malheureusement, il s'agit aussi parfois de facteurs difficilement évaluables dans le cadre d'essais d'intervention, soit pour des raisons éthiques quand ces facteurs sont aussi des facteurs reconnus dans d'autres maladies, soit pour des raisons de faisabilité ; dans ces cas, il faudra se contenter d'une suspicion, parfois forte. Un autre point important est l'implication fréquente des différents facteurs incriminés

dans la survenue de plusieurs maladies, notamment les maladies cardio-vasculaires mais parfois également les cancers. C'est le cas bien évidemment pour tous les facteurs de risque vasculaires, au premier lieu l'hypertension artérielle, mais également pour les facteurs nutritionnels. Dans ces cas, la prévention peut être facilitée car commune à plusieurs maladies.

Les pistes de prévention

On peut regrouper les principaux facteurs impliqués dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer dans 5 axes :

- Les facteurs de risque vasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme)
- Les facteurs nutritionnels
- L'activité physique
- L'éducation et les activités cognitives
- Le réseau social

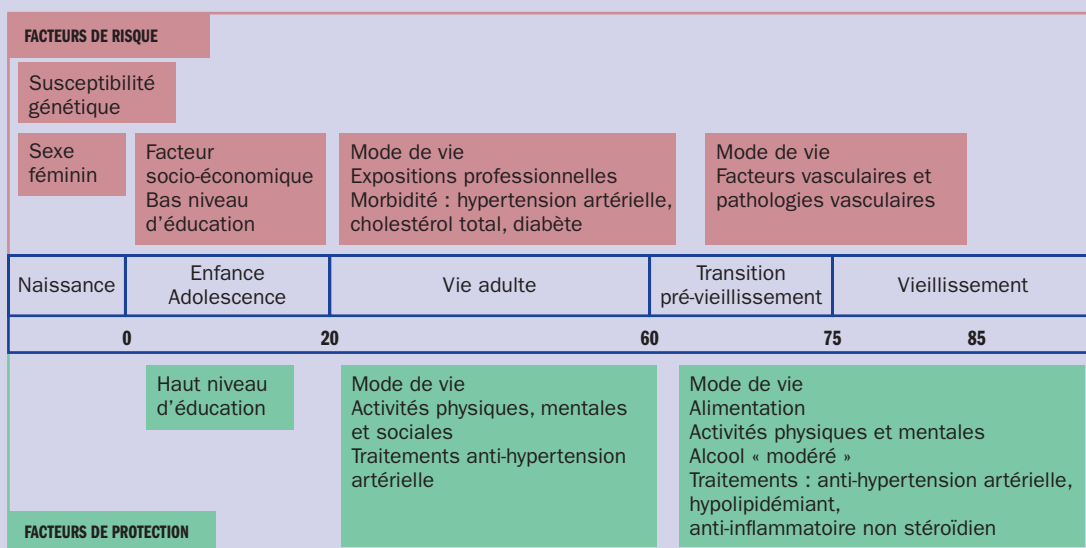
Pour chacun de ces thèmes, il existe de nombreux travaux étayant l'implication des différents facteurs, mais également certains travaux contradictoires.

Les facteurs de risque vasculaires : HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme, obésité

Si l'association entre facteurs vasculaires et démente de type vasculaire — dont un des facteurs de risque est l'hypertension artérielle — est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Alors que, dans les années quatre-vingt, les critères permettant de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable excluaient toute pathologie vasculaire, la place des facteurs vasculaires est aujourd'hui davantage mise en avant et prise en compte tout au long de la vie.

figure 3

Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer



Données : d'après Fratiglioni *et al.*, 2004, [28].



De nombreux travaux vont dans le sens d'une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer associée à la présence des facteurs de risque vasculaires. Cependant, mis à part pour l'hypertension artérielle où un essai randomisé a démontré la diminution de 50 % de l'incidence de la maladie d'Alzheimer dans le groupe traité pour son hypertension [26], l'implication des autres facteurs vasculaires repose sur des études d'observation et n'a pas été démontrée dans le cadre d'essais randomisés. C'est le cas notamment pour la dyslipidémie où les premiers résultats d'études cas-témoins montrant une diminution du risque de maladie d'Alzheimer chez les sujets traités par statines ont fait naître des espoirs de prévention. Ces espoirs ont cependant été rapidement déçus par trois grandes études longitudinales qui n'ont pas confirmé ce résultat et par les résultats négatifs de deux études randomisées avec différentes statines contre placebo [22, 23]. Mais l'évaluation cognitive n'était pas l'objectif principal de ces deux essais, ne permettant pas de conclure définitivement.

Même pour l'hypertension artérielle, les essais suivant le premier essai de 1998 sont moins convaincants, probablement pour deux raisons. D'une part, la nécessité de contrôler simultanément l'ensemble des différents facteurs de risque vasculaires semble indispensable. D'autre part, l'influence de ces facteurs dès le milieu de la vie est probable, et les études ne s'intéressant aux facteurs vasculaires qu'aux âges avancés sont trop restrictives, notamment pour la tension artérielle qui tend à diminuer en début de maladie.

Seules deux publications portent sur la construction de scores de facteurs de risque. Dans une étude finlandaise (étude CAIDE ou *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia*) avec cholestérol et pression artérielle (PA) mesurés en milieu de vie [35], les risques de démence associés à l'ApoE4, au cholestérol total (>6,5 mmol/l), à la PAS (>160 mmHg), à la PAD (>95 mmHg) ou aux antécédents d'infarctus du myocarde apparaissent indépendants et sont du même ordre de grandeur avec des *odds ratio* entre 2 et 2,8. La même équipe finlandaise vient de proposer un score de prédiction à vingt ans à partir d'un ensemble de facteurs recueillis en milieu de vie. Le score comprend l'âge, le niveau d'éducation, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité, mais n'a pas retenu l'activité physique ni l'ApoE4. Les qualités prédictives de ce score sont correctes, avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 63 %. Ce score n'intègre cependant pas l'évolution des différents facteurs avec l'âge. Même en l'absence de certitude, ces différents résultats incitent à recommander une bonne prise en charge des différents facteurs de risque vasculaires dans l'espoir de retarder la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Les facteurs nutritionnels

Les études longitudinales sont les plus adaptées pour rechercher les associations avec l'alimentation. Elles doivent être suffisamment longues pour s'assurer que

le comportement alimentaire a bien précédé le déclin cognitif et non l'inverse. Ces études s'intéressent soit aux apports alimentaires, soit au statut biologique pour certains composés, soit aux suppléments alimentaires. Les facteurs nutritionnels les plus évalués dans la démence sont les anti-oxydants, les acides gras poly-insaturés, et les vitamines B et folates. Ces pistes nutritionnelles reposent sur des hypothèses physiopathologiques.

Anti-oxydants et acides gras poly-insaturés

Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydant en raison de sa composition en acides gras poly-insaturés (AGPI) à longues chaînes très sensibles à la peroxydation lipidique (en particulier les AGPI oméga3). En outre, dans la maladie d'Alzheimer, la protéine β -amyloïde peut conduire directement à une augmentation de la production de radicaux libres et une augmentation de la lipoperoxydation a été observée.

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) se composent de deux grandes familles, les oméga 3 et les oméga 6. Les poissons gras sont très riches en AGPI oméga 3, constituant lipidique majeur de la membrane des neurones. Outre leur rôle dans la composition et la fluidité des membranes neuronales, les oméga 3 auraient des activités anti-inflammatoires, anti-agrégant plaquettaire, de diminution de la vasoconstriction et de régulateur du rythme cardiaque qui pourraient avoir un rôle protecteur dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer.

Plusieurs études épidémiologiques de cohorte ont montré une relation entre consommation d'anti-oxydants dans le cadre de l'alimentation ou statut biologique en anti-oxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif [33], mêmes si des discordances existent sur la ou les vitamines impliquées. Les études d'observation sur les suppléments vitaminiques sont par contre beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations. Hormis l'étude de Sano *et al.* [61] ayant montré un effet bénéfique de la vitamine E sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer, les résultats des autres essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une maladie d'Alzheimer ou un déficit cognitif léger (Mild Cognitive impairment : MCI) se sont révélés négatifs jusque-là.

Pour les AGPI, un effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence et/ou le déclin des fonctions cognitives a été décrit dans plusieurs cohortes [33]. Dans l'étude EVA avec des dosages d'acides gras dans les membranes des globules rouges, le risque de déclin des fonctions cognitives est plus élevé chez les sujets ayant des taux élevés d'AGPI oméga 6 et, à l'inverse, il diminue pour les sujets avec les taux les plus hauts d'AGPI oméga 3.

Que ce soit dans le domaine des anti-oxydants ou des AGPI, il faut cependant rester prudent et se rappeler que jusque-là les résultats ont été obtenus dans le cadre de l'alimentation et ne permettent pas de préconiser une supplémentation. La seule recommandation actuelle, en dehors de carences, est celle d'une

alimentation variée et équilibrée. Les nombreux essais de supplémentation actuellement en cours apporteront une réponse dans le futur.

Vitamines B et les folates

Des études chez l'animal suggèrent que le déficit en folates peut être à l'origine d'une amyloïdogénèse. Par ailleurs, la consommation de folates et d'autres vitamines du groupe B sont des déterminants du taux d'homocystéine, acide aminé soufré impliqué dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Il existe une relation inverse entre les taux d'homocystéine et les apports alimentaires ainsi que les taux plasmatiques des vitamines B6, B12 et des folates. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire aussi bien au niveau des artères coronaires et des artères cérébrales que des vaisseaux périphériques.

À ce jour, deux études randomisées contrôlées menées aux Pays-Bas et une étude américaine ont été publiées. McMahon *et al.* [41] évaluant l'efficacité de la prise d'acide folique et de vitamine B12 et B6 chez 276 sujets suivis pendant deux ans et ayant initialement des taux sériques d'homocystéine élevés n'ont pas mis en évidence d'effet sur les fonctions cognitives ; cet essai était cependant conduit aux États-Unis où les farines sont enrichies en folates. Au contraire, l'essai de Durga *et al.* [19] comparant l'effet de la prise de folates (*versus* placebo) sur les fonctions cognitives de 818 sujets ayant un taux d'homocystéine sérique et suivis pendant trois ans a montré une efficacité significative de l'apport en folates sur la mémoire. Un autre essai de la même équipe a évalué l'apport en B12 ou l'association de B12 et de folates chez 195 sujets ayant un déficit et suivis pendant 24 semaines [22] ; l'apport de B12 (1 000 µg par jour) n'a montré aucune efficacité sur les fonctions cognitives par comparaison au placebo.

La discordance entre les précédents essais incite donc à la prudence avant de se précipiter dans une supplémentation en acide folique, en gardant notamment en mémoire que le seul essai s'étant révélé positif a été réalisé dans une population avec une homocystéinémie élevée, vraisemblablement en rapport avec un déficit en folates d'origine alimentaire.

Alcool

À la frontière avec l'alimentation, c'est à partir des travaux de l'étude Paquid sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin que se sont développés de multiples travaux qui, globalement, montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et pas spécifiquement de vin, dans le risque de maladie d'Alzheimer [38]. Parmi les explications avancées, cette consommation modérée serait associée à un mode de vie protecteur des consommateurs modérés, à une diminution du risque cardio-vasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine ou, plus spécifiquement pour le vin, à un rôle protecteur des composés flavonoïdes.

Vision nutritionnelle globale

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. L'alimentation forme un tout, avec probablement de nombreuses interactions entre les différents composés. En outre, de nombreux autres facteurs sociaux et d'habitudes de vie interviennent également. Beaucoup de questions sont encore à élucider dans ce domaine.

L'activité physique

L'activité physique pourrait avoir une action propre sur les fonctions cognitives, ou agir par le biais des facteurs vasculaires ou des facteurs sociaux, ces différents effets se cumulant probablement. Des études longitudinales récentes réalisées auprès de sujets âgés de 65 ans et plus, en population générale, ont rapporté une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer [33]. Ces études sont nombreuses et présentent des qualités méthodologiques certaines (puissance de l'étude, durée de suivi souvent longue, caractère longitudinal de l'analyse). En revanche, les études d'intervention sont peu nombreuses et peu d'entre elles ont choisi un critère de jugement cognitif pour étudier l'efficacité d'une activité physique standardisée. L'efficacité de l'activité physique reste donc à démontrer par des essais d'intervention.

Éducation et activités cognitives

Un bas niveau d'éducation, évalué par le nombre d'années d'éducation formelle, le plus haut niveau d'études atteint, ou l'atteinte d'un certain niveau d'études est souvent associé à un risque majoré de maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte, même si certaines études n'ont pas observé ce lien, notamment une étude portant sur 143 paires de jumeaux [33]. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'études ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment, plus tardivement. Mais le niveau d'éducation est aussi un témoin du statut socio-économique ; cependant, des études tendent à démontrer un effet de l'éducation indépendant de celui de la catégorie socioprofessionnelle ou du niveau de revenus [33].

Des activités de loisirs comme la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, le bricolage, les voyages ont également été associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences. Cependant, on peut difficilement écarter l'hypothèse d'un arrêt de ces activités dans les stades pré-symptomatiques de la maladie conduisant à surestimer l'effet de ces facteurs. En effet, la plupart des travaux concernent des personnes âgées de plus de 65 ans, mais une étude récente a évalué l'effet du niveau d'activité sociale chez 2 513 hommes au cours de la période « *midlife* » et plus tard dans la vie, au cours de la période « *late life* ». Les auteurs rap-



portent que le niveau d'activité en « *midlife* » seul n'est pas associé au risque de démence, ce qui pourrait être en faveur d'un changement dans le comportement des sujets en phase pré-déméntielle.

Réseau social

De nombreux travaux ont évoqué le rôle protecteur de la richesse du réseau social et des activités sociales sur le déclin des fonctions cognitives et une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux États-Unis trouve un effet globalement favorable de la richesse des contacts sociaux et des activités, qu'elles soient intellectuelles ou non, sur le déclin des fonctions cognitives ou la survenue d'une démence, parfois d'une maladie d'Alzheimer [28]. Le statut marital pouvant être un témoin de la richesse du réseau social, des travaux ont montré qu'il pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue de la maladie d'Alzheimer [33].

Récemment, une étude a montré que la richesse du réseau social pouvait influencer la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques (en particulier les neurofibrilles) et le niveau de fonctionnement cognitif [33]. Il demeure difficile de conceptualiser et de quantifier les activités sociales et le réseau social dans les études épidémiologiques car, au-delà de l'existence même de ces activités, il semble évident que la satisfaction qui leur est liée soit importante à prendre en compte.

À la frontière du réseau social, la dépression pourrait également être associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants. Les suivis de cohortes révèlent des résultats discordants. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente réalisée par Ownby et ses collaborateurs [48] suggèrent cependant que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer (OR = 1,90 ; IC 95 % [1,55-2,33]). Si cela se confirmait, la dépression pourrait être considérée comme un des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer.

Autres facteurs

De nombreux autres facteurs de risque ont été évoqués. Parmi eux, certaines pathologies : pathologies cardiaques avec notamment la fibrillation auriculaire, anémie, broncho-pneumopathies chroniques obstructives et apnée du sommeil, certains agents infectieux. Mais aussi les antécédents de traumatismes crâniens ou les expositions à certains métaux ou agents physiques et chimiques, soit dans le cadre d'expositions environnementales, soit dans le cadre d'expositions professionnelles. Trop peu de travaux, ou des travaux trop divergents existent cependant sur ces différents facteurs pour avoir une vision claire de leur implication réelle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Des facteurs médicamenteux ont également été impliqués. Outre les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et les statines, déjà abordés plus haut et pour lesquels les essais randomisés n'ont pour l'instant pas confirmé l'efficacité, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont également été impliqués. Là encore, malgré des résultats d'études épidémiologiques encourageants, les essais randomisés n'ont pas confirmé les premiers résultats, ni en prévention primaire et secondaire, ni pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et le ralentissement de l'évolution [33]. D'autres travaux sont en cours et devraient apporter de nouvelles informations.

Selon l'évolution des recherches actuelles, certains de ces facteurs seront peut-être des pistes de prévention pertinentes dans le futur.

Essais d'interventions

Outre les nombreux essais nutritionnels actuellement en cours, un essai plus global évaluant une intervention sur plusieurs des pistes de prévention actuelles est en cours dans quatre villes françaises (Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Limoges). Il s'agit de l'essai MAPT (investigateur : Pr Bruno Vellas, CHU Toulouse), évaluant l'efficacité d'une supplémentation en acides gras oméga-3, d'une intervention « multidomaine » (incluant de la stimulation cognitive, de l'activité physique, des conseils nutritionnels et une incitation aux activités sociales) ou de leur association sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles.

Conclusion

En conclusion, dans un domaine où les pistes sont multiples avec maintenant un nombre important d'études longitudinales, il est important de souligner le manque d'études épidémiologiques tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque suspectés. Les efforts doivent se concentrer sur les facteurs de risque modifiables dans l'objectif de développer des stratégies préventives de la maladie d'Alzheimer. L'étude des facteurs de risque liés au mode de vie doit reposer sur une approche globale de ces facteurs nécessitant la multidisciplinarité des équipes. Si la recherche des facteurs de risque doit se poursuivre, il faut parallèlement passer maintenant à l'intervention pour les facteurs pour lesquels il existe déjà un faisceau d'arguments suffisant. Car, jusqu'à maintenant, la majorité des essais répertoriés n'avaient pas pour objectif principal l'évaluation cognitive. Deux grands axes très schématiques doivent être explorés :

- les facteurs modifiés par des thérapeutiques médicales : traitements antihypertenseurs, prise en charge du diabète et, à un moindre degré, de l'hypercholestérolémie ;
- les facteurs associés au mode de vie : facteurs nutritionnels *via* des modifications des habitudes alimentaires, activité physique, activités intellectuelles ou cognitives, réseau social. 