

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

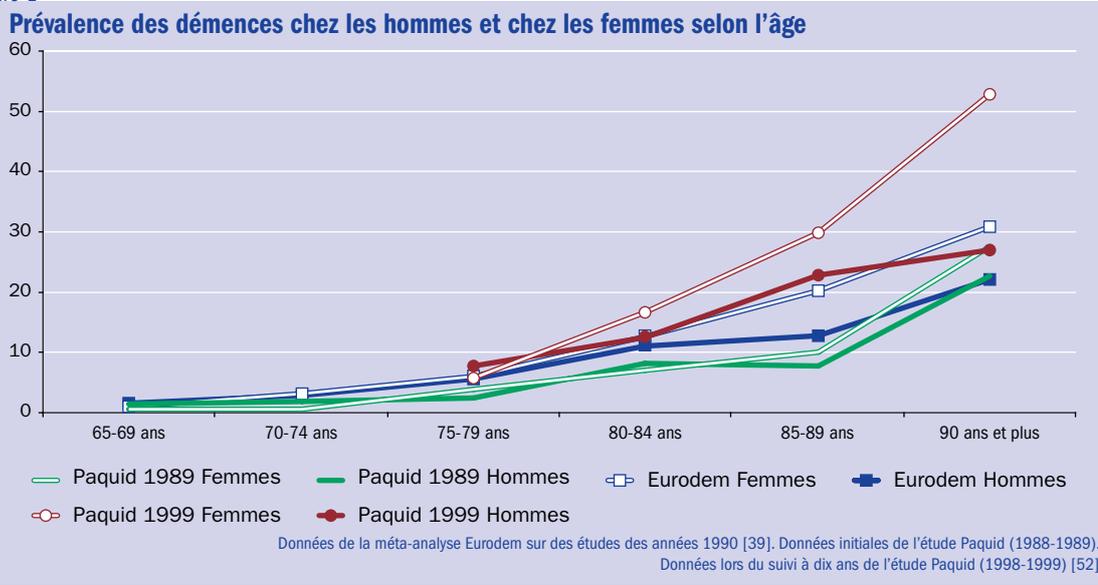




tableau 1

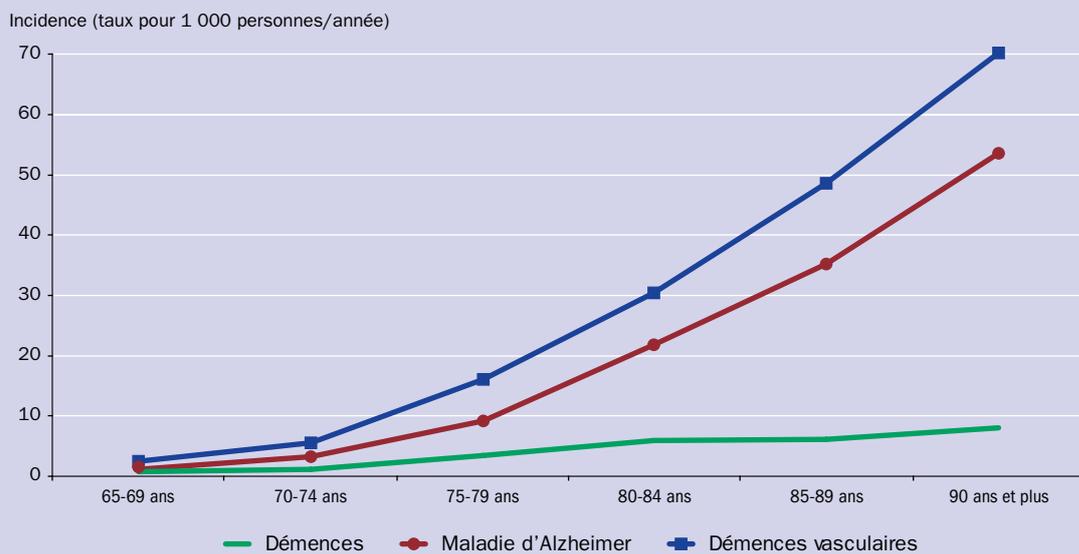
### Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population

	Eurodem (Europe)	Paquid (France)	Faenza et Granarolo (Italie)	CHS (USA)
<b>Hommes</b>				
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
<b>Femmes</b>				
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)



Données : Eurodem, Fratiglioni *et al.*, 2000 [27].

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 1 049 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.