

Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer

Antoine Bedaton

Résumé—Touchant environ 5% de la population de 65 ans, la maladie d'Alzheimer devient de plus en plus courant chez les personnes âgées, elle est également souvent accompagnée de la démence. Un siècle après la découverte de la maladie, nous n'avons toujours aucune étude capable de nous donner des chiffres concrets, en effet, le développement des recherches scientifiques sur le vieillissement sont assez lent. Récemment les avancées en épidémiologie sur la démence nous ont permis d'aboutir à des résultats importants en ce qui concerne les personnes âgées.

I. INTRODUCTION

L'ACCROISSEMENT de la population d'année en année provoque inévitablement une augmentation du nombre de personnes âgées. Les études d'épidémiologies menées en Europe sur le vieillissement au cours de ces deux dernières décennies ont grandement contribué à certaines études. Les critères du livre DSM (Diagnostic and Statistical Manual) [1] définissent la démence comme étant la présence de plusieurs déficits cognitifs, souvent liés à une altération de la mémoire.

Au début du XXI^{ème} siècle la maladie de l'Alzheimer devient l'une des maladies les plus courantes, cependant, même un siècle après sa découverte, aucune étude ne nous permet d'avoir des chiffres concrets sur la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer, cependant, l'incidence et la prévalence de la démence sont quand à eux bien connus. En France, l'étude Paquid et l'étude EVA ont menées à l'étude des Trois Cités, étude lancée en 1999 et qui continue encore jusqu'à maintenant. Ces études ont démontrées qu'il existait un grand nombre de facteurs qui peuvent entrer en jeu afin d'avoir des risques accrus de la maladie.

II. ÉTAT DE L'ART

La démence est un syndrome généralement chronique ou évolutif [2] qui s'applique le plus souvent aux personnes âgées. En effet, le risque d'attraper la démence et/ou l'Alzheimer augmente avec l'âge. D'après une étude collaboratrice Européenne [3], la démence aurait, pour une personne âgée entre 65 et 69 ans, une prévalence de 0.8%, alors que pour une personne de 90 ans ou plus, la prévalence serait de 28.5%. L'Alzheimer se situe non loin derrière avec 0.6% pour les personnes entre 65 et 69 ans, contre 22,2% pour les personnes de 90 ans ou plus. Les études sur la maladie d'Alzheimer, ou même

sur la démence, sont souvent des études dites de cohorte. Le but d'une étude de cohorte est de sélectionner un groupe de personnes saines, ou du moins, qui ne porte pas la maladie que l'on souhaite étudier, et de suivre ce groupe de personnes sur le long terme. Les personnes choisies acceptent de faire cela bénévolement, cela peut paraître étrange à première vue étant donné que ces personnes ne profiteront en effet pas des résultats de cette recherche. Mais certains facteurs poussent les personnes à accepter, en effet, les études permettent aux gens d'être suivis de près grâce à des examens cliniques réguliers et gratuits.

A. Paquid

L'étude Paquid [4], commencée en 1988, suivie pendant 27 ans, a été la première à fournir des résultats sur la démence. Les chercheurs ont choisi 5554 personnes, parmi elles, seulement 3777 personnes (68%) ont accepté de participer à cette recherche. Les volontaires devaient respecter 3 règles : avoir plus de 65 ans, vivre chez soi au début de l'étude et enfin, accepter de donner des informations écrites aux chercheurs. L'étude avait donc pour but de suivre de près 3777 personnes âgées de plus de 65 ans choisies aléatoirement dans 75 villes de Gironde et de la Dordogne (2792 en Gironde et 985 en Dordogne). Parmi les 3777 participants, 102 possédaient déjà la démence, ces personnes ont donc été retirées, ne laissant seulement 3675 participants. Les participants devaient répondre à un questionnaire dans lequel des informations précises sur la personne allaient être récoltées, comme par exemple, des informations générales sur la personne (l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les occupations principales), des informations sur la santé de la personne (son poids, sa taille, son pouls, si la personne fume ou bois) et même les antécédents de la personne (2^{ème} guerre mondiale, camps de concentrations, dépression, problèmes de santé) [5]. Cette étude avait comme objectif de suivre sur une longue durée (plus d'une vingtaine d'années) des personnes âgées et d'essayer de détecter des maladies du vieillissement, principalement la démence. Afin d'avoir un bon suivi de l'état, les patients procédaient à des examens réguliers, généralement tous les deux ans. Malheureusement, parmi les 3675 participants valides, seulement 2923 personnes (79.5%) ont pu pratiquer le premier examen complet. Parmi les 752 personnes restantes, 413 sont mortes (11.2%), et 335 (9.1%) ont refusé de participer à l'examen. Au bout de dix ans, 11.47% (soit 437) des 3777 personnes initiales avaient développé une démence. De plus, 69.1% (soit 302)

des personnes ayant développé une démence, possédaient en fait la maladie de l'Alzheimer. Nous allons voir plus tard que l'étude Paquid a démontré que le niveau d'étude d'une personne influence également les résultats.

B. EVA

L'étude EVA (Épidémiologie du vieillissement artériel) a commencée deux ans après l'étude Paquid. Contrairement à l'étude Paquid, EVA n'a cibler uniquement les personnes entre 60 et 70 ans et n'a sélectionné que 1389 personnes. L'étude a pour but d'étudier, d'une part, les facteurs qui mènent à un vieillissement cognitif, d'une autre part, le vieillissement vasculaire. Comme Paquid, les patients devront faire des examens tous les deux ans. Les médecins collectaient des prélèvements biologique des patients comme de l'ADN, du sérum ou encore du plasma afin d'en créer une banque de matériels biologique.

Un des grands résultats de l'étude EVA a été de montrer la relation entre l'hypertension et le déclin cognitif. En effet le risque d'un déclin cognitif pour une personne normale est de 2.8, tandis que pour une personne possédant de l'hypertension artérielle, le risque est de 4.3 [6].

Comme Paquid, EVA a mené à la création de nombreuses recherches comme la relation entre la migraine et la détérioration cognitive [7].

C. L'étude des Trois Cités

Comme dis précédemment, l'étude Paquid ainsi que l'étude EVA ont mené à l'étude des Trois Cités. Cette étude a recrutée par tirage au sort 9294 personnes âgées de 65 ans ou plus. L'âge moyen des participants est de 74.4 ans, et comprends 60% de femmes, dont 6% âgée de 85 ans ou plus. Les patients de cette études font parti d'une haute classe sociaux-économique, 27% des femmes et 12% des hommes sont diplômés et au moins un tiers des participants ont un salaires de plus de 2300€. Le nom de l'étude vient du fait que ces personnes sont choisie parmi les trois villes de Dijon, Bordeaux et Montpellier. Étant donné la faible fréquence de la maladie d'Alzheimer (1% par ans), et qu'il faut plus d'une centaine de personnes afin d'obtenir des résultats stable, l'étude est toujours en cours et se fera sur dix ans. Les patients seront suivis beaucoup plus régulièrement que pour l'étude Paquid ou EVA, en effets, les patients seront examiné 3 fois tous les 4 ans. Contrairement aux autres études, les examens cliniques seront en tête à tête avec le médecin.

En 10 ans, l'étude des trois cités aura coûtée plus de 20 millions d'euros. En effet, de nombreux équipements (principalement des appareils d'échographies) on du être acheter et répartis dans les trois centres d'examens. Des milliers d'examens IRM, prélèvement cellulaire ainsi que des prises de sang on été pris au cours de l'étude. Une autre grosse partie du budget était dédié à la cinquantaine d'employés travaillant dans les centres. Parmi les employés, on y trouvait des secrétaires, afin de gérer les rendez-vous et les appels; des infirmières et des techniciens échographistes afin de s'occuper des patients; et finalement, des psychologues pour les examens en tête à tête.

Une autre grosse partie du budget a été

D. La mortalité

Une des études les plus importante qui utilise également les données de Paquid est celle de la relation entre la démence et la mortalité d'une personne [8].

III. MÉTHODOLOGIE / RÉSULTATS

A. Résultats de Paquid avec les IADL

L'étude Paquid a été la première grosse étude de cohorte réalisée, les données récupérée par l'étude ont donc menées à de nombreux articles de recherches, en effet, étant donné que les tests récupèrent tous types de variables différentes, cela a permis à de nombreuses études de voir le jour, certaines même très précises, comme par exemple l'étude de la relation entre boire de l'eau contenant une grande concentration d'aluminium et la maladie de l'Alzheimer [9]. Pendant toute la durée de Paquid, les participants procédaient à des diagnostics clinique de démence, un des facteurs principal qui était suivit était les activités de la vie quotidienne (AVQ, nous utiliserons l'abréviation anglaise, IADL). Il est évidemment impossible de prendre en compte toutes les activités d'une personne, l'étude se concentre donc sur les quatre items de l'échelle IADL de Lawton [10] [11]. Les participants doivent répondre à un simple questionnaire à choix multiple comprenant quatre questions. Après ça, il est possible de calculer son score de Lawton. Les quatre questions parlent de : la capacité du répondant à utiliser son téléphone, la capacité à utiliser les transports en communs, de son habilité à prendre sois même des médicaments, et enfin, la capacité à gérer son argent. Ces activités sont complexes dans le sens ou elles nécessite des fonctions cognitives. Cela permet donc de voir à quel point la personne est autonome, par exemple, la personne est-elle capable de se rappeler d'appeler quelqu'un, chercher son numéro et le composer sois même ? La personne est-elle capable de faire un chèque et de l'envoyer à la bonne personne ?

Comme nous l'avons vu plus tôt, la probabilité qu'une personne développe une démence change en fonction du sexe de la personne. Le tableau ci-dessous (Fig. 1) reprends les données de Paquid.

La plainte cognitive est l'acte d'aller se plaindre chez son médecin ou à l'hôpital à propos de troubles cognitifs (détérioration des processus mentaux de la mémoire). Nous pouvons donc voir que, chez les hommes, la plainte cognitive n'est pas associé à la démence ($p = 0.95$) alors que la dépendance aux IADL est quand à elle associée à la démence, en effet le Hazard Ratio (HR, rapport de risques instantanés) est de 2.4. En revanche, pour la femme, seul la plainte est associée à la démence avec un rapport de risques instantanés de 1.88. Les femmes sont donc capable de percevoir la maladie bien plus tôt que les hommes. Les hommes, quand à eux, ne perçoivent la maladie uniquement quand celle ci atteint déjà le plan

	Hommes			Femmes		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Analyses globales	N = 1208 (199 cas incidents)			N = 1702 (419 cas incidents)		
Plainte cognitive	0,99	[0,74-1,33]	0,946	1,88	[1,48-2,41]	<0,001
Dépendance aux IADL	2,04	[1,27-3,29]	0,003	1,05	[0,79-1,39]	0,744
Risque de la démence à court terme (0-5 ans)	N = 1208 (56 cas incidents)			N = 1702 (103 cas incidents)		
Plainte cognitive	1,44	[0,81-2,58]	0,217	2,29	[1,35-3,88]	0,002
Dépendance aux IADL	4,96	[2,50-9,73]	<0,001	1,4	[0,87-2,23]	0,163
Risque de la démence à moyen terme (5-10 ans)	N = 853 (72 cas incidents)			N = 1285 (165 cas incidents)		
Plainte cognitive	1,07	[0,64-1,79]	0,807	2,57	[1,62-4,07]	<0,001
Dépendance aux IADL	2,12	[0,81-5,55]	0,125	1,42	[0,89-2,28]	0,142
Risque de la démence à long terme (10-15 ans)	N = 495 (71 cas incidents)			N = 796 (151 cas incidents)		
Plainte cognitive	0,84	[0,51-1,38]	0,49	1,61	[1,07-2,41]	0,022
Dépendance aux IADL	0,95	[0,20-4,51]	0,947	1	[0,45-2,23]	0,995

FIGURE 1. Données [12] de la cohorte de Paquid selon le sexe.

fonctionnel.

Un des facteurs relevé par l'étude Paquid grâce au 4 IADL est celui du niveau d'étude du patient, en effet, l'incidence chez les personnes ne possédant pas de certificat d'études primaire ou plus (CEP) croît beaucoup plus vite au début que celles possédant un certificat (Fig. 2), cela, uniquement pour les personnes âgées entre 65 et 75 ans. Après 75 ans, l'augmentation de l'incidence est la même.

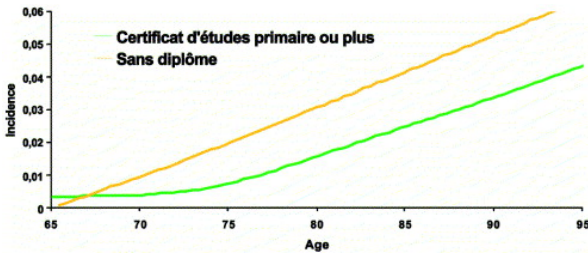


FIGURE 2. En ordonnée, la valeur de l'incidence, en abscisse, l'âge de la personne [13].

Une autre étude démontre la relation entre la consommation de vin et la maladie d'Alzheimer. En effet, une étude [14][15] a utilisé les données de Paquid afin de montrer qu'une consommation de vin régulière et modérée (entre 2 et 4 verres de 250 à 500 ml par jour) augmentait le risque d'attraper la maladie d'Alzheimer de 0.28. Les personnes choisies respectaient ces caractéristiques et 95% de ces personnes ne buvaient pas d'autres alcools. Plus tard, la cohorte de Rotterdam découvrit que ce n'était pas uniquement due la consommation de vin mais la consommation d'alcool en général [16].

B. L'impacte de la démence et de la maladie d'Alzheimer sur la mortalité

Afin de savoir si la démence a un impacte sur la mortalité, nous devons prendre plusieurs facteurs en compte comme le sexe, le niveau d'éducation, les habitudes, et d'autres facteurs minimes. Le risque initial de mourir après avoir développé une démence est de 1.80 avec un

intervalle de confiance de 95%. Pour l'Alzheimer, le risque n'est que de 1.72, toujours avec le même intervalle de confiance. Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci dessous (Fig. 3), les risque de mourir diminue plus une personne vieillit [8]. En effet, le risque (tant bien pour les hommes que pour les femmes) passe de 1.80 à 1.59 pour les participants de plus de 75 ans, et de 1.59 à 1.37 pour les participants de plus de 85 ans.

	Médiane du temps de survie en années	
	75 ans	85 ans
Démence		
Hommes	4,5	3,5
Femmes	7,3	4,4
Sans CEP	6,9	4
Avec CEP	5,3	4
Maladie d'Alzheimer		
Hommes	4,3	3,7
Femmes	Pas assez de données	5,2
Sans CEP	7,4	4,8
Avec CEP	5	4,3

FIGURE 3. Temps moyen de survie pour un homme et une femme étant atteint de démence ou de la maladie d'Alzheimer en fonction de leurs niveaux d'étude. Étude Paquid, 1988-1998.

Comme nous pouvons le voir, en moyenne, la femme vit plus longtemps en ayant une démence ou la maladie d'Alzheimer que l'homme. Comme nous avons pu le voir plus tôt, le niveau d'étude influence la mortalité d'une personne.

En effet, les personnes étant atteintes de la démence et possédant au minimum un certificat CEP vivent en moyenne 1.6 ans de moins qu'une personne saine. Pour la maladie de l'Alzheimer. La différence est encore plus grande, en effet, une personne sans certificats CEP étant atteinte de la maladie d'Alzheimer vit en moyenne 2.4 ans de moins qu'une personne sans la maladie. En revanche, si la maladie arrive pour les 85 ans ou plus, le niveau d'étude n'est plus pris en compte pour la démence, et très peu pour la maladie d'Alzheimer.

C. Relation entre la maladie d'Alzheimer et la taille de la tête

Beaucoup d'études ont récemment vu le jour à propos de la relation entre le périmètre crânien et un risque accru de la maladie d'Alzheimer. En effet, il a été montré que des patients avec une circonférence de tête inférieures 55 centimètres avaient un risque accru d'avoir une détérioration cognitive qu'une personne avec une circonférence de tête de plus de 56 centimètres [17].

IV. CONCLUSION

Même si la recherche a beaucoup avancé cette dernière décennie, il reste encore beaucoup d'études à faire. L'étude Paquid a permis de poser de grosses bases en nous fournissant de nombreuses données variées. L'étude des Trois Cités est toujours en cours et récupère également de nombreuses données.

RÉFÉRENCES

- [1] V. N. Vahia. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5 : A quick glance. *Indian J Psychiatry*, 55(3) :220–223, Jul 2013.
- [2] WHO. La démence, May 2019. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [3] A. Lobo, L. J. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, A. Di Carlo, M. M. Breteler, J. R. Copeland, J. F. Dartigues, C. Jagger, J. Martinez-Lage, H. Soininen, and A. Hofman. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5) :4–9, 2000.
- [4] J.E ; Orgogozo J.M ; Henry P ; Loiseau P ; Salomon R ; Michel P ; Letenneur L ; Commenges D ; Barberger Gateau P ; Auriacombe S ; Rigal B ; Bedry R ; Alperovitch A Gagnon, M ; Dartigues. Le programme de recherche paquid sur l'épidémiologie de la demence. methode et resultats initiaux. *Revue neurologique (Paris)*, 1991.
- [5] J. F. Dartigues, M. Gagnon, P. Barberger-Gateau, L. Letenneur, D. Commenges, C. Sauvel, P. Michel, and R. Salamon. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*, 11 Suppl 1 :14–18, 1992.
- [6] Christophe Tzourio, Carole Dufouil, Pierre Ducimetière, and Annick Alperovitch. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology*, 53(9) :1948–1948, 1999.
- [7] S. PATERNITI, C. DUFOUIL, J.-C. BISSERBE, and A. ALPÉROVITCH. Anxiety, depression, psychotropic drug use and cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 29(2) :421–428, 1999.
- [8] C. Helmer, P. Joly, L. Letenneur, D. Commenges, and J-F. Dartigues. Mortality with Dementia : Results from a French Prospective Community-based Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154(7) :642–648, 10 2001.
- [9] Virginie Rondeau, Daniel Commenges, Hélène Jacqmin-Gadda, and Jean-François Dartigues. Relation between Aluminum Concentrations in Drinking Water and Alzheimer's Disease : An 8-year Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*, 152(1) :59–66, 07 2000.
- [10] Elaine M. Brody ACSW M. Powell Lawton, PhD. I.a.d.l (instrumental activities of daily living), 01 October 1969. http://www.amiform.com/web/documentation-alzheimer/echelle_iadl.pdf.
- [11] M. Powell Lawton and Elaine M. Brody. Assessment of Older People : Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living1. *The Gerontologist*, 9(3_Part_1) :179–186, 10 1969.
- [12] K. Prs, C. Helmer, H. Amieva, F. Matharan, L. Carcaillon, H. Jacqmin-Gadda, S. Auriacombe, J. M. Orgogozo, P. Barberger-Gateau, and J. F. Dartigues. Gender differences in the prodromal signs of dementia : memory complaint and IADL-restriction. a prospective population-based cohort. *J. Alzheimers Dis.*, 27(1) :39–47, 2011.
- [13] Annick Alperovitch, Philippe Amouyel, Jean-François Dartigues, Pierre Ducimetière, Bernard Mazoyer, Karen Ritchie, and Christophe Tzourio. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en france : de l'étude paquid à l'étude des trois cités. *Comptes Rendus Biologies*, 325(6) :665 – 672, 2002. Longevite et vieillissement.
- [14] J. M. Orgogozo, J. F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenges, R. Salamon, S. Renaud, and M. B. Breteler. Wine consumption and dementia in the elderly : a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris)*, 153(3) :185–192, Apr 1997.
- [15] S. Lemeshow, L. Letenneur, J. F. Dartigues, S. Lafont, J. M. Orgogozo, and D. Commenges. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations : the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am. J. Epidemiol.*, 148(3) :298–306, Aug 1998.
- [16] A. Ruitenberg, J. C. van Swieten, J. C. Witteman, K. M. Mehta, C. M. van Duijn, A. Hofman, and M. M. Breteler. Alcohol consumption and risk of dementia : the Rotterdam Study. *Lancet*, 359(9303) :281–286, Jan 2002.
- [17] R. Perneczky, S. Wagenpfeil, K. L. Lunetta, L. A. Cupples, R. C. Green, C. Decarli, L. A. Farrer, A. Kurz, C. Baldwin, M. W. Logue, S. Auerbach, M. Wake, A. Akomolafe, A. Ashley, L. Freedman, E. Ofili, H. Chui, R. Duara, T. Foroud, M. Farlow, R. Friedland, A. Lerner, R. Go, T. Obisesan, H. Petrovich, L. White, M. Sabbagh, D. Sadovnick, and M. Tsolaki. Head circumference, atrophy, and cognition : implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*, 75(2) :137–142, Jul 2010.