

HISTORIQUE DE LA DEMENCE

Pr Novella Jean-Luc

Les juristes bien avant les médecins

- Solon, en 500 avant Jésus-Christ,
 - ⇒ altérations du jugement liées au très grand âge
 - ⇒ la volonté se trouverait être nulle et non avenue,
 - ⇒ permet d'invalider un testament
- Platon, en 350 avant Jésus-Christ,
 - reconnaît qu'un état de folie ou de maladie, sous l'influence de l'âge extrême,
 - ⇒ excusable certains crimes
 - sacrilège, la perfidie ou la haute trahison

- Galien, au II^{ème} siècle de notre ère,
 - premier à avoir introduit le terme « dementia »
 - qu'il distingue du delirium, caractérisé par son évolution aiguë
- Pinel 1797 .
 - terme « démence » apparaît / vocabulaire médical français
 - Il dérive du latin « demens » : « de » (hors de) « mens » (esprit).
 - Il renvoie donc à une situation caractérisée par la disparition des qualités intellectuelles spécifiques de l'être humain ⇒ abolition de la pensée.
 - Les démences faisaient partie à cette époque de l'aliénation mentale, comme les schizophrénies

● Son élève Esquirol

⇒ un pas en avant à la nosographie,

- sépare le concept de démence / arriération mentale et des psychoses fonctionnelles.
- première description.
- "La démence est une affection cérébrale caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence, de la volonté."
- Ainsi « L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère».
- Les notions de chronicité et d'incurabilité sont dès lors indispensables au diagnostic de démence.

● 1892, Blocq et Marinesco observent pour la première fois les plaques séniles

● 1898 Redlich les rattache à la démence sénile

● 1907, Aloïs Alzheimer ,

- neuropathologiste de l'école de Munich, publie l'étude anatomoclinique d'une patiente âgée de 51 ans ayant présenté un délire de jalousie suivi d'une désintégration des fonctions cognitives, décédée après une évolution progressive de 4 ans et 6 mois dans un grand tableau démentiel

Aloïs Alzheimer
1864-1915



● Étude histologique,

- il montre l'existence de conglomerats intra-neuronaux de fibres anormales co-existant avec des plaques séniles. A cette première description histologique complète de la maladie démentielle il donne le nom de dégénérescence neuro-fibrillaire

Dès lors, la démence va intégrer le champ des affections organiques du cerveau et devenir une maladie neurologique

Kraepelin 1912,



• Dans son influent *Traité de Psychiatrie*

- individualise :
 - la "maladie d'Alzheimer" comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative,
 - laissant au terme de "démence sénile", les démences vasculaires du sujet âgé.
 - Cette opposition sera reprise sans discussion par la majorité des écoles européennes.

La Démence Sénile

L'involution cérébrale est considérée pendant longtemps comme une fatalité,

- → «artériosclérose».
- En 1965, Corsellis découvre que les sujets déments n'ont pas de stigmates d'artériosclérose cérébrale significativement plus importants que les sujets non déments du même âge.

La Démence Sénile

la sénescence : désigne les changements qui apparaissent avec le passage du temps ; elle fait suite à l'enfance, l'adolescence, l'adulte.

La sénilité désigne une diminution importante des facultés mentales survenant au cours de la sénescence.

Il faudra tout de même attendre les années 80 pour voir disparaître le concept de démence sénile.

- 1968 - 1970, Blessed, Tomlinson et Roth
- Corrélation hautement significative entre la dégénérescence neuro-fibrillaire d'Alzheimer et le processus démentiel,
- l'importance des anomalies histologiques étant proportionnelle au degré de détérioration et au degré d'invalidité fonctionnelle.

La prise de conscience

- 1977, le premier congrès mondial sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences séniles a lieu à Londres
- Prise de conscience débutante ⇨ réel problème de Santé Publique.
- L'opinion commence à être sensibilisée.

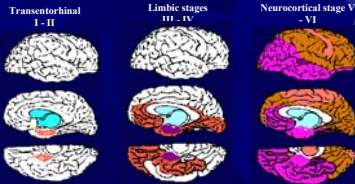
Les progrès des neurosciences

- 1960 - 1980 Roth et al, précisent la nature et la localisation des lésions histologiques
- 1983 Glenner et Wong, conduisent à la purification de la protéine " β -4 amyloïde"
- 1976-77, trois équipes (celles de Bowen, de Perry, et de Davies) démontrent l'altération des systèmes cholinergiques centraux dans la maladie d'Alzheimer

Première piste de recherche pour une thérapeutique rationnelle

Les progrès des neurosciences

- les travaux de BRAAK et BRAAK
 - confirme que les lésions cérébrales de la MA progressaient selon des stades successifs, expliquant la progression de la séméiologie clinique.



Établissement de critères diagnostiques standardisés internationaux.

- L'Association Américaine de Psychiatrie édite le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III, 1980 ; DSM-III-R, 1987 ; DSM-IV, 1994).
- En 1984, le groupe de travail multidisciplinaire NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) établit des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer
- Les progrès des investigations neurologiques ont montré l'existence de multiples pathologies correspondant aux critères cliniques des démences

Les années 90

- ↗ exponentielle de la recherche
 - biologie
 - génétique moléculaire des lésions fondamentales de la maladie,
- ▶ permet, sous l'impulsion des travaux de pharmacologie appliquée, de nouveaux espoirs thérapeutiques.

Les symptômes de l'Alzheimer

- Détérioration lente, progressive et irréversible des capacités fonctionnelles du malade.
 - La détérioration cérébrale affecte le fonctionnement cognitif du sujet.
 - Les troubles mnésiques y sont constants. Dans la plus grande partie des cas, ils constituent le premier symptôme.
 - Plus :
 - troubles du jugement ou du caractère,
 - troubles instrumentaux (praxies, langage, gnosies)
 - l'altération de la pensée abstraite.

Maladie d'Alzheimer Définition anatomo-clinique

- CLINIQUE
 - Démence typiquement à début insidieux et évolution progressive (exclure les autres causes de démence)
 - Diagnostic possible ou probable
- ANATOMO-PATHOLOGIE
 - Atrophie corticale
 - Plaques séniles (protéine amyloïde)
 - Dégénérescences neurofibrillaires
 - Diagnostic de certitude

Consensus / outils d'évaluation autour de 4 axes

- tests cognitifs :
 - Mattis Dementia Rating Scale ; Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)
- évaluation fonctionnelle
 - (activité de la vie quotidienne) : Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ; Physical Self-maintenance Scale
- évaluation comportementale
 - (troubles comportementaux et de l'humeur) : ADAS-non cognitive subscale ; Behavioral pathology in Alzheimer Disease scale ; Neuropsychiatric Inventory
- échelles de classification globale de sévérité :
 - Global Deterioration Scale ; Clinical Dementia rating Scale

Évolution de la maladie d'Alzheimer.

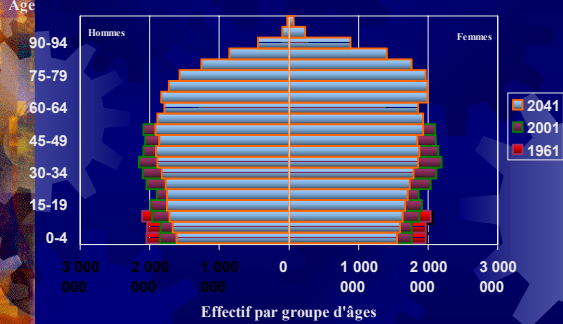
- La première phase, (15-20 ans)
 - installation silencieuse des lésions cérébrales,
 - aucun signe ni symptôme cliniquement décelable
- La seconde phase (2 à 5 ans)
 - apparition progressive de modifications cognitives et comportementales
 - l'intensité n'est pas suffisante pour permettre un diagnostic de démence
- La 3ème phase
 - les manifestations cliniques remplissent les critères de démence
 - on parle alors de Démence de type Alzheimer légère, puis modérée et sévère

Epidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer

Aspects démographiques du vieillissement

- Entre 1950 et 2000,
 - 30% de l'↗ de la population française (18 millions de personnes) s'explique par l' ↗ des plus de 60 ans
- Ce vieillissement résulte de l'effet conjugué
 - de la ↘ de la natalité
 - (indice de fécondité à 1.75 en 1998 par rapport à 2.67 en 1958)
 - de la ↘ de la mortalité chez les plus de 60 ans .

Pyramide des âges, France, 1961, 2001 et 2041



Source : Projections démographiques de l'INSEE.

Evolution des générations

	< 20 ans	> 60 ans
1970	33 %	18 %
1990	28 %	19 %
2000	26 %	20 %
Mortalité tendancielle		
2020 (Fécondité 1.5)	20 %	28 %
2020 (Fécondité 1.8)	23 %	27 %
2020 (Fécondité 2.1)	25 %	26 %

Définitions

- **La santé publique**
 - est un domaine d'actions dont l'objet est la protection et l'amélioration de la santé de la population.
- **L'épidémiologie**
 - décrit les phénomènes morbides à l'échelle des groupes sociaux et des populations,
 - analyse les déterminants de la santé et des processus morbides à leurs différents stades et évalue les actions entreprises.

Les grands volets de l'épidémiologie

• Epidémiologie descriptive

Étudier la distribution d'une maladie dans différentes pop.

- Calculs d'indicateurs: mortalité, prévalence, incidence
- Hypothèses sur facteurs de risques

• Epidémiologie étiologique

Tester les hypothèses étiologiques

- Rechercher les FDR ou de protection liés à l'état de santé
- 2 types d'études:
 - prospectives (longitudinales)
 - rétrospectives (cas-témoins)

Études descriptives

& Incidence

- cas incident = passage de l'état non-malade à l'état malade au cours d'une période = nouveau cas
- Incidence cumulée (probabilité) = rapport du nombre de nouveaux cas sur le nombre d'individus à risque au début de la période

& Prévalence

- Malades présents dans une population à un moment donné
- Proportion fonction de l'incidence et de la durée de la maladie

Problèmes de définition et de diagnostic des démences

- Diagnostic difficile +++ début de la maladie
 - Démence n'est pas maladie d'Alzheimer.
 - Anatomopathologie = diagnostic de certitude.
 - Les limites entre MA / démence vasculaires / mixte
 - Pbs classification nosologique est de + en + discuté
 - Difficultés pour le dépistage en population:
 - multiples outils de détection, dépendants du niveau culturel
- souvent 2 étapes:
dépistage (tests) puis diagnostic (examen neurologique)

Maladie difficile à diagnostiquer: les conséquences pratiques et méthodologiques

- Difficultés pour les estimations d'incidence et de prévalence: importantes variations d'estimation d'une étude à une autre, difficultés pour études comparatives dans le temps ou dans l'espace.
- Quels estimations prendre pour quelles prévisions? Les fourchettes des estimations sont larges.
- Le « bruit de fond » est important pour l'étude des facteurs de risque

Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

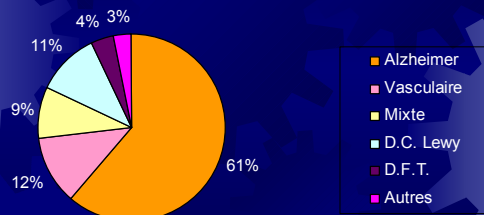
1. ANOUYEL P. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Revue du Praticien 1998; 48: 1879-1883

- En France 300 000 à 600 000 patients ⁽¹⁾
Un chiffre doublé d'ici à 2020 ⁽¹⁾

2. PETIT H et al. Actualités. Convergences d'un groupe pluridisciplinaire d'experts français sur les modalités du diagnostic et des thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Rev Neurol 2000; 156 (suppl 9): 942-552

- 60 à 70 % des démences sont dues à la maladie d'Alzheimer ⁽²⁾
- C'est une maladie du sujet âgé
 - elle commence en règle générale après 60 ans ⁽²⁾
 - son évolution est lente et continue ⁽²⁾

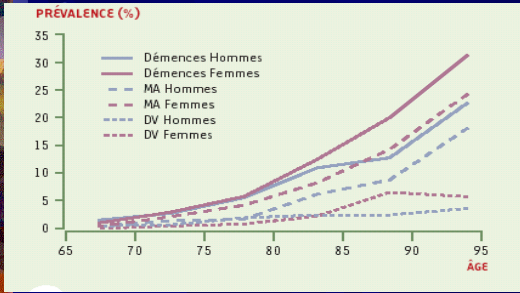
Répartition diagnostique des démence après 65 ans



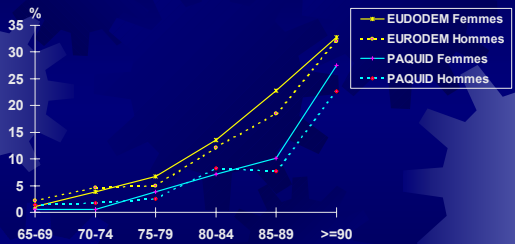
Étude Lille Bailleuil n = 1682

Prevalence

Dartigues et al. Medecine/Sciences 2002



Données sur la prévalence des démences PAQUID/EURODEM

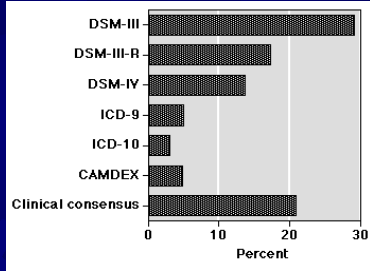


Prévalence des démences en fonction de l'âge - synthèse des résultats de 9 études utilisant les critères du DSM III .

Ritchie K, Kildea D. Lancet 1995; 346(8980):931-934.

Age	Prévalence (%)	avec IC 95%
65-69 ans	1.5	[1.2 - 2.6]
70-74 ans	3.5	[3.0 - 4.0]
75-79 ans	6.8	[6.2 - 7.4]
80-84 ans	13.6	[12.5 - 14.6]
85-89 ans	22.3	[21.0 - 23.5]
90-94 ans	31.5	[29.0 - 33.9]
95-99 ans	44.5	[36.2 - 52.7]

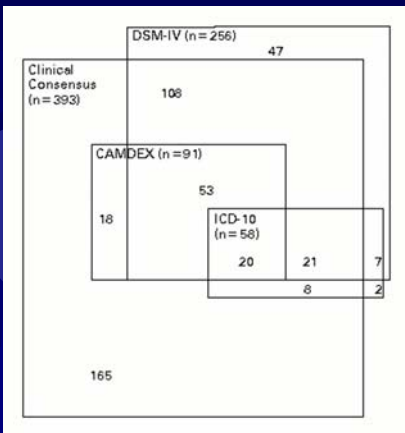
Prévalence de la démence chez 1879 sujets âgés selon le système de diagnostic



Erkinjuntti, T et al. N Engl J Med 1997 ; 337 (23) : 1667-1674

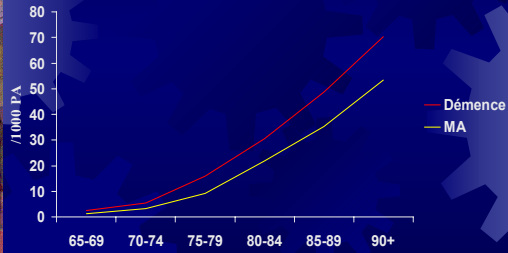
Epidemiologic studies (4)

- ☀ Use of international criteria in the oldest (Riedel-Heller, 2001)
- ☀ Dementia prevalence
 - 85 years old and over
 - DSMIII-R : 34.8 (30.1-39.6)
 - ICD10 : 25.7 (21.4-30.1)
 - 95 years old and over
 - DSMIII-R : 57.1 (34.0-80.2)
 - ICD10 : 38.1 (15.4-60.7).



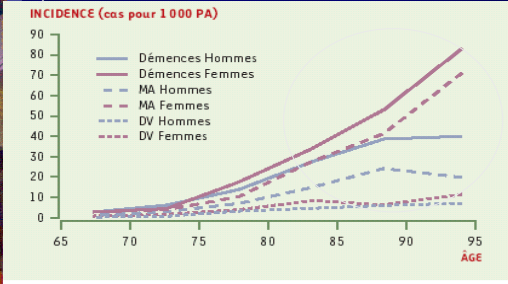
Incidence des démences et de la maladie d'Alzheimer

Fratiglioni L, et al. Neurology 54[11], S10-S15, 2000.



Incidence

Dartigues et al. Médecine/Sciences 2002



Données d'incidence EURODEM

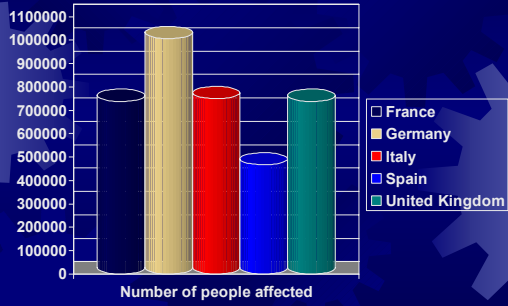
Launer LJ et al. Neurology 1999;52: 78-84

Synthèse de 4 études européennes d'incidence des démences (DSMIII-R)

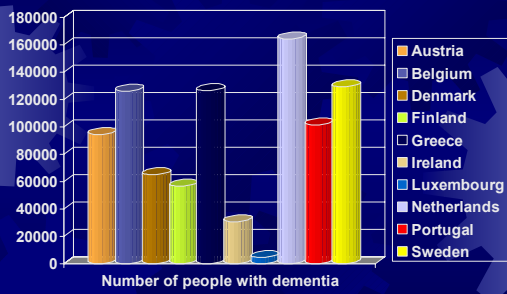
Population >65 ans

	n	Incidence(/1000 PA)	
		Hommes	Femmes
Odense (Danemark)	3157	15.6	19.4
PAQUID (France)	3675	11.5	15.2
Rotterdam Study (PB)	4710	10.5	17.3
MRC-ALPHA (GB)	4792	10.7	18.5

Sujets atteints de demence en Europe



Sujets atteints de demence en Europe (2)



Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

KAMOUYEL P.
Épidémiologie et
facteurs de risque de la
maladie d'Alzheimer.
Revue du Praticien 1998;
48: 1878-1883
2. CERS Juin 01
3. HAS-CM Mai 01

300 à 600 000 patients
atteints de la maladie d'Alzheimer ⁽¹⁾

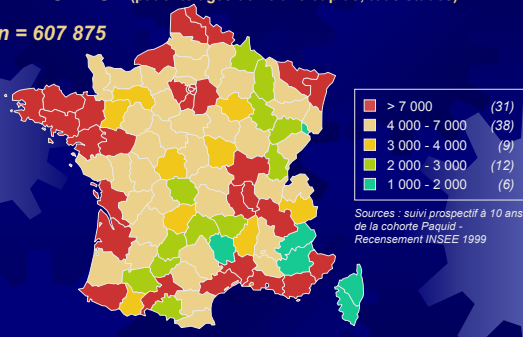
135 500 patients diagnostiqués

86 000 patients traités par
les inhibiteurs de
l'acétylcholinestérase ⁽²⁾

Soit 63,5% des
patients diagnostiqués
sont traités
par les inhibiteurs de
l'acétylcholinestérase ⁽³⁾

Estimation du nombre total de patients Alzheimer (patients âgés de 75 ans et plus, tous stades)

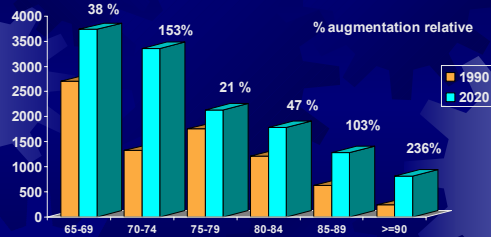
n = 607 875



Sources : suivi prospectif à 10 ans de la cohorte Paquid - Recensement INSEE 1999

1. Rapport d'expert J.F. Dartigues ; dossier technique Ebixa®; commission de la transparence 2002
2. Communiqué de presse Secrétariat d'état aux personnes âgées 16/01/2003

Evolution 1990-2020 des plus de 65 ans

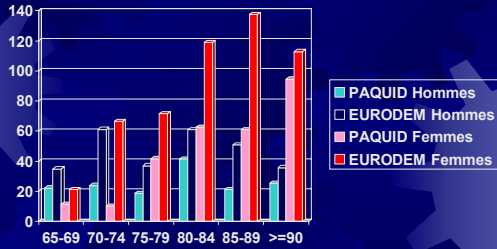


Nombre de démences en 2020

	PAQUID	EURODEM
1990	313 000	613 000
2020 Mortalité tendancielle		
>65 ans	613 000	1 099 000
>90 ans	214 000	266 000
2020 Mortalité constante		
>65 ans	434 000	808 000
>90 ans	120 000	148 000

Nombre de démences en 2020

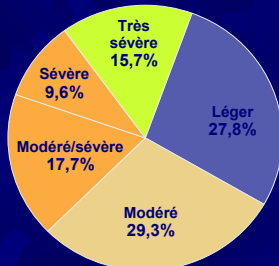
(Projection centrale, mortalité constante)
Milliers de cas/tranche d'âge



Approche des stades de sévérité

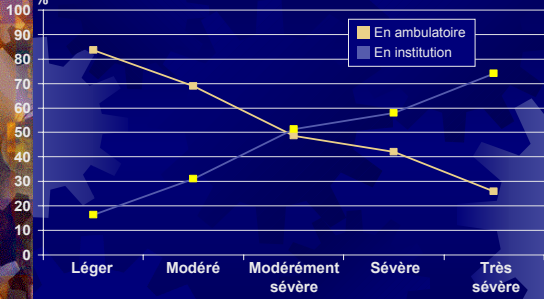
- **MMS 0-2 : très sévère**
- **MMS 3-9 : sévère**
- **MMS 10-15 : modérément sévère**
- **MMS 16-20 : modéré**
- **MMS 21-30 : léger**

Estimation du nombre total de patients Alzheimer (patients âgés de 75 ans et plus)



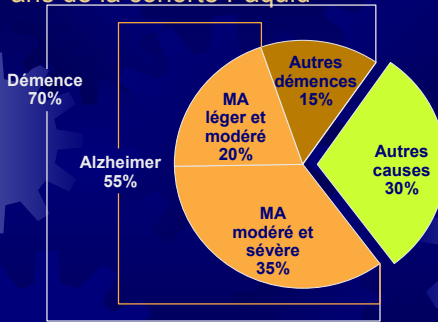
1. Rapport d'expert J.F. Dartigues : dossier technique Ebixa®, commission de la transparence 2002
2. Communiqué de presse Secrétariat d'état aux personnes âgées 16/01/2003

Le stade modérément sévère : stade de la bascule en institution



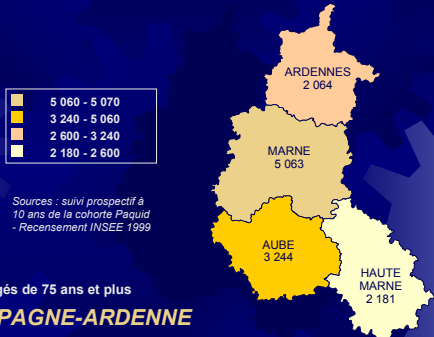
1. Rapport d'expert J.F. Dartigues : dossier technique Ebixa®; commission de la transparence 2002
2. Communiqué de presse Secrétariat d'état aux personnes âgées 16/01/2003

APA : dépendance et suivi prospectif à 10 ans de la cohorte Paquid



1. Rapport d'expert J.F. Dartigues : dossier technique Ebixa®; commission de la transparence 2002
2. Communiqué de presse Secrétariat d'état aux personnes âgées 16/01/2003

Estimation du nombre de patients Alzheimer par départements *Tous Stades*



Sources : suivi prospectif à 10 ans de la cohorte Paquid - Recensement INSEE 1999

Patients âgés de 75 ans et plus
CHAMPAGNE-ARDENNE

1. Rapport d'expert J.F. Dartigues : dossier technique Ebixa®; commission de la transparence 2002
2. Communiqué de presse Secrétariat d'état aux personnes âgées 16/01/2003

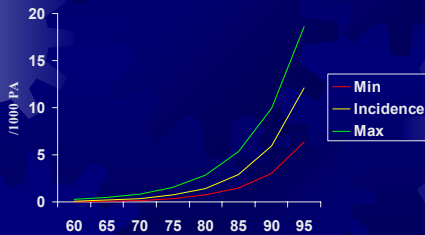
Limites des estimations

- Différentes hypothèses pour l'évolution de la mortalité, grandes variations des projections démographiques, surtout après 90 ans.
- Limites des estimations de prévalence disponibles, surtout après 90 ans.
- Quelles vont être les variations d'incidence et de prévalence des démences séniles?
 - Incidence: facteurs de risque des démences
 - Durée de la maladie
 - Age de début de la maladie

Incidence de la MA (USA)

Brookmeyer R et al. *Am J Pub Hlth* 1998;88:1337-1342

Synthèse de 4 études américaines d'incidence des démences (DSMIII-R)
Population >65 ans (Framingham, East Boston, Rochester, Baltimore)



Maladie d'Alzheimer (USA)

Brookmeyer R et al. *Am J Pub Hlth* 1998;88:1337-1342

Synthèse de 4 études américaines d'incidence des démences (DSMIII-R)
Population >65 ans (Framingham, East Boston, Rochester, Baltimore)

1997: 2,32 millions MA (1.4-4.6 millions)

Age	%
75-	4.3
80-	8.5
85-	16.0
90+	28.5

1997 300 000 nouveaux cas / ans (200-600 000)

2047 1.14 millions ?

Prévisions ⇒ prendre en compte toutes interventions susceptibles de retarder le début de la maladie

Effets potentiels d'une intervention qui retarderait l'âge de début de la MA

Brookmeyer R et al. Am J Pub Hlth 1998;88:1337-1342

Pour une intervention mise en place en 1998

RR	Délai (années)	PREVALENCE (millions cas USA)		
		2007	2027	2047
1.00	0	2.89	4.74	8.64
0.95	0.5	2.79	4.52	8.26
0.90	1.0	2.68	4.31	7.87
0.75	2.0	2.32	3.64	6.70
0.50	5.0	1.74	2.49	4.60

Maladie Alzheimer Facteurs de Risque

Un seul facteur incontesté

L'avancée en âge +++

Un seul facteur génétique retrouvé dans toutes les études

Apolipoprotéine E allèle E4 ++

Autres Facteurs probables

Sexe + ?
Bas niveau éducation + ?
Facteurs de risques de pathologies vasculaires + ↗

Nombreux facteurs controversés

Aluminium,
Traumatismes crâniens

Facteurs de risque démences et MA

EURODEM Launer LJ et al. Neurology 1999 ;52: 78-84

	<u>MA</u>	<u>Démences</u>
Sexe féminin	1.54 (1.2-2.0)	1.20 (1.0-1.4)
Education		
> 11 années	1	1
8-11 années	1.48 (0.8-2.6)	1.32 (0.9-2.0)
< 8 années	2.00 (1.1-3.6)	1.83 (1.2-2.9)

Relations démence et niveau d'étude

Données d'incidence démence dans PAQUID (/1000/an)

Sans études	2.33
Primaire	1.31
Secondaire	0.87
Universitaire	0.57

→ Seuil du certificat d'études : RR=1.80 (p<0.001)

- Hypothèse de la réserve cérébrale
- L'association entre démence et niveau d'études n'est pas retrouvée dans toutes les populations
- Le dépistage des démences utilise des outils très liés au niveau d'études

La génétique

- 1987 : localisation du gène de l'APP sur le Ch 21 (Goldgaber)
- 1991: mutation sur le gène de l'APP (Goate)
- 1993: ApoE (Roses)
- 1995 Mutations pré-sénéline 1 (Ch14) Sherrington, pré-sénéline 2 (Ch1) Levy-Lahad

Facteurs de risque démences et MA

EURODEM Launer LJ et al. Neurology 1999 ;52: 78-84

	<u>MA</u>	<u>Démences</u>
ATCD familiaux		
0	1	1
1	0.88 (0.6-1.3)	0.88 (0.6-1.2)
2	1.59 (0.8-3.3)	1.42 (0.8-2.7)

Pas de données / risque familial dans études de cohorte

Facteurs génétiques dans la maladie d'Alzheimer

- Apolipoprotéine E (chromosome 19)
- plusieurs mutations identifiées / très rares formes familiales qui débutent plus précocement
 - chromosome 1, 14, 21

Apolipoprotéine E

- FDR constamment retrouvé dans tous les cas sporadiques de la maladie
- OR entre 4 et 8 pour l'allèle e4
- Augmente le risque de démence
- Associé à une plus grande fréquence de plaques séniles
- Rôle de l'apoE possible dans les mécanismes à l'origine des lésions pathologiques

Comme tout facteur de risque, sa présence n'est ni nécessaire, ni suffisante pour qu'un sujet développe la maladie.

Aucun autre facteur de risque génétique n'a été confirmé dans les cas sporadiques

Données générales

- Prévalence de mutation génétique: #2%
- Prévalence de l'apoE4 dans la population générale : 16%
- Prévalence de l'ApoE4 chez les patients MA à forme tardive: 50%

Début tardif

- Dans les formes à début tardif, l'implication des facteurs génétiques est suggérée par l'augmentation de risque (X3) chez les sujets ayant 1 parent malade (limites..)
- Lien entre ApoE4 et ces formes
- Mais sujets porteur non malade
- Sujets non porteur peuvent développer MA
- EN RIEN un élément diagnostic

Début précoce

- Formes familiales : 300 à 400 familles françaises, début vers 40-50 ans
- Héritaires, autosomique dominant
- Mutations gène APP
- Mutations chromosome 14 (PS1)
- Mutations chromosome 1(PS2)
« allemands de la Volga »

Facteurs de risque vasculaires, démence, et MA

Maladies cardiovasculaires +
IDM, Fibrillation auriculaire

Les FDR classiques des maladies cardiovasculaires commencent à être étudiés dans les démences et MA

- Hypertension artérielle + +
- Diabète +
- Cholestérol
- Athérosclérose +

Tout comme les facteurs protecteurs
• Consommation modérée d'alcool

Tension artérielle, cognition et démence

- ↗ d'arguments en faveur du rôle de la TA
- ↗ du risque de démence si HTA:
 - retrouvé dans 2 études longitudinales avec mesure « midlife » de TA
 - relation HTA et lésions neuropathologiques
 - relation HTA et déclin des fonctions cognitives (EVA)
- Résultats non constamment retrouvés dans les études les plus anciennes mais espoir au vu d'un essai anti-HTA (Syst-Eur)

Etude EVA: relation HTA- cognition

(C Tzourio et al, Neurology, 1999;53:1948-52)

TA élevée= TAS>160 et TAD>95

	TA normale n=1016	TA élevée n=133	
Déclin cognitif (perte 4 points MMSE en 4 ans)	7.4%	17.3%	<0.001

Risque de détérioration cognitive lié à HTA:
OR=2.8 (1.6-5.0)

- Indépendant de la prise d'un traitement, du sexe ou du seuil de TA utilisé pour définir HTA
- Explication la plus vraisemblable: l'HTA est responsable de lésions cérébrales

Le débat continue...

- HTA à 45-50 ans prédispose à MA au grand âge (Kivipelto, Br Med J, 2001)
- Mais HTA après 65 ans (Posner, Neurology, 2002)
 - n'est pas associée à MA
 - Pas de lien avec mémoire, langage, fonctions cognitives générales
 - Mais HTA peut être un antécédent de VaD surtout si + maladie cardiaque ou diabète

MA= maladie vasculaire!

De La Torre, Stroke 2002 :

- La MA sporadique non génétique est une maladie vasculaire primitive plutôt que dégénérative
- Arguments
 - Facteurs de risques similaires VaD et MA
 - Hypoperfusion cérébrale
 - Anomalies microvasculaires précédant les lésions dégénératives
- « on a l'âge de ses artères » !!!

Troubles du métabolisme et démence

- **Diabète**, démence et MA:
 - résultats + dans 2 études longitudinales sur démences (USA, Hollande)
- Place importante du **cholestérol** dans la formation des plaques, peu de résultats épidémiologiques mais diminution du risque dans un essai avec des statines.
- Place de l' **hyperhomocystéinémie** et du métabolisme de la vitamine B12 à préciser

Nouvelles cibles médicamenteuses

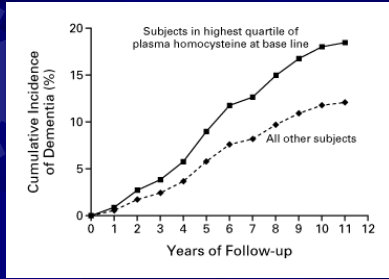
- Implication des facteurs vasculaires
 - Mise en cause de la classification dichotomique
 - Nombreux arguments physiologiques, cliniques et épidémiologiques (Nun Study)
- Rôle de certains médicaments
 - Etude SYST-Eur (CA--) (Forette, 1998)
 - Perindopril, PROGRESS study (Chalmers, 2001)
 - Effet des statines.....

Homocystéine

- Diminution des concentrations de A, B6, B12, C, E, B9 dans la démence ou liens avec moindre performances cognitives
- HCY facteur de risque des maladies cardiovasculaires (+1umol/l → +10% risque)
- HCY → apoptose neuronale
- HCY et B12 ou B9 =possible facteur de risque de MA
- Risque x2 *Seshadi, N Engl J Med 2002*
- Indicateur de progression et sévérité dans MA??
Postiglione, Gerontology, 2001

HCY and incidence of dementia

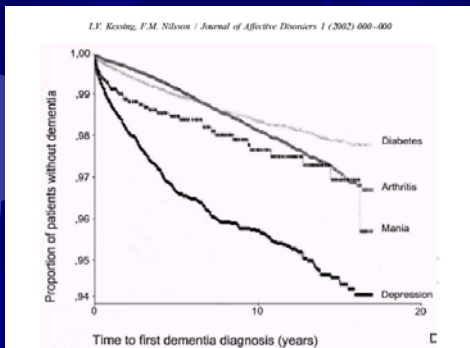
Seshadri et al. N Engl J Med 2002;346: 478-483



Vitamines (suite)

- La diminution d'une seule vitamine peut refléter un déséquilibre de la balance oxydative
- Les facteurs de confusion sont nombreux: age, sexe, apport nutritionnels, mode de vie,...
- Ajusté sur ces facteurs, les effets des vitamines sur la cognition disparaissent
 - Mendelsohn, *Am J Epidemiol*, 1998
- La relation avec la vit E demeure
 - Schmidt, *J Am Geriatr Soc*, 1998

Risque accru de démence chez patients avec troubles affectifs



Facteurs Protecteurs démence

Encore peu de certitudes, mais beaucoup de pistes à explorer, pistes fortement liées au mode de vie

Haut niveau éducation

Consommation modérée d'alcool

Traitements hormonaux de la ménopause

Traitements anti-inflammatoires

Facteurs nutritionnels:

⇒ antioxydants, AG PI n-3 (poisson)

PAQUID: risque moindre de démence associé aux activités de loisirs

	RR aj*	IC 95%	p
Lire	0.66	[0.36 - 1.22]	ns
Bricoler/tricoter	0.48	[0.26 - 0.85]	0.05
Jardiner	0.53	[0.28 - 0.99]	0.05
Voyager	0.48	[0.24 - 0.94]	0.05

*ajusté sur âge et performances cognitives

Plusieurs études montrent l'influence du mode de vie

- contacts sociaux,
- activités intellectuelles ou non (type et intensité),
- statut marital

Certaines de ces études se sont intéressées à des périodes très postérieures au début de la démence

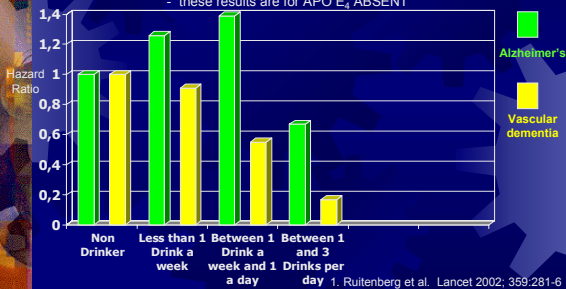
Démence et consommation d'alcool

- Etude PAQUID (*Orgogozo et al. Rev Neurol 1997;153:185-192*)
 - Analyse transversale: consommation $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ litre vin
 - ↓ du risque de démence et de maladie d'Alzheimer
 - Etude longitudinale(5 ans): RR=0.35
- Etude EVA (*Dufouil et al. Am J Epidemiol 1997;146: 405-412*)
 - Etude transversale: sur le fonctionnement cognitif
 - rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool : effet observé uniquement chez les femmes
- Rotterdam Study
Résultats attendus avec la consommation de bière

Reflète mode de vie ?

ALCOHOL & DEMENTIA ROTTERDAM STUDY¹

- average follow-up 6 years
- none had dementia at beginning of study
- 7,983 individuals age 55 and older
- these results are for APO E_ε ABSENCE



Traitements hormonaux / ménopause

- Effets bénéfiques
 - symptômes de la ménopause
 - ostéoporose et fractures
- Effets bénéfiques controversés
 - Cardiopathies ischémiques *Hulley et al. JAMA; 1998:605-613.*
 - Essai de prévention 2ndaire (2763 femmes + maladie coronarienne, m=67 ans):
 - Aucun effet en 4 ans sur IM ou décès par IM avec O+P
 - Amélioration des profils lipidiques
 - maladies cérébro-vasculaires
 - démences et maladie d'Alzheimer

A mettre en balance avec les risques du traitement
(cancers, risque thrombo-embolique...)

Les oestrogènes

- Arguments physiologiques
 - Action directe sur les fonctions neuronales (Honjo, 1995)
 - Augmente le niveau ACH des neurones cholinergiques
 - A une activité anti oxydante (Weaver, 1997)
 - Bloquerait les effets neurotoxiques de A β (Mookjung, 1997)
- Arguments épidémiologiques
 - Usage des E diminue le risque de MA chez les femmes ménopausées (Henderson, 1994)
 - Critiques méthodologiques, biais possibles
- Mais essais négatifs (Mulnard, 2000) à 1 an
 - ADAS-cog et ADL : ns

Arthrite, prise d'anti-inflammatoires et maladie d'Alzheimer

Mc Geer PL et al. *Arthritis and anti-inflammatory agents as protective factors for Alzheimer's disease. Neurology 1996; 47:425-432.*

- Dans les lésions de la MA certaines protéines sont impliqués dans des mécanismes inflammatoires: complément, cytokines, protéases...
- Multiples publications portant sur de petits échantillons

Rôle de l'inflammation

- Dans la maladie d'Alzheimer
 - Réaction microgliale autour de la plaque sénile, production de cytokines inflammatoires (dont IL1 et IL6) augmenterait la synthèse de l'APP.
- Ibuprofen protégerait les cultures de neurones de la toxicité induite par le glutamate
- diminuerait la densité de la plaque, la charge amyloïde et plusieurs marqueurs de l'activation gliale chez les souris transgéniques modèles d'Alzheimer

Fonctions cognitives

- Aucun effet démontré des AINS :
 - Wysenbeek et al. *Clin Exp Rheumatol*, 1988
 - May et al. *Gerontology*, 1992
 - Bruce-Jones et al. *Br J Clin Pharmacol*, 1994
 - Kukall et al. *Neurology*, 1994
 - Hanlon et al. *Ann Epidemiol* 1997

Déclin cognitif et MA

- AINS diminueraient le déclin cognitif dans la MA:
 - Breitner et al. *Neurology*, 1992
 - Aisen et al. *Am J Psychiatry*, 1994
 - McGeer et al. *Brain Res Rev*, 1995
 - McGeer et al. *Movement Disord*, 1996
 - McGeer et al. *CNS Drugs*, 1997
 - Breitner et al. *Neurobiol Aging*, 1995
 - Rich et al. *Neurology*, 1995
 - Breitner et al. *A Rev Med*, 1996

Prévalence et Incidence de la maladie d'Alzheimer

- Au moins 22 études montrent une possible relation avec les AINS
 - 7 études rétrospectives cas-témoins
 - OR = 0.56 ; 95%IC= [0.44-0.77]
 - 2 études contradictoires dans la PR
 - Mais effectifs faibles de ces études
 - 3 cohortes prospectives
 - Dans 2 : OR= 0.19 [0.09-0.41],
 - 1 plus grande occurrence de MA (mais sous salicylates)
 - 4 études rétrospectives sous corticostéroïdes
 - OR= 0.656 [0.43-1.00]

Etudes épidémiologiques (suite)

- Autres études majeures
 - 2 études rétrospectives cas-témoins : ns
 - Mais exposition dans les 2 ans qui précèdent la MA
 - l'effet doit être plus précoce
 - Cache County Study
 - AINS OR= 0.43 [0.23-0.75]
 - Aspirine OR= 0.50 [0.34-0.73]
 - BLSA
 - OR = 0.50 [0.30-0.85]

AINS et risque d'Alzheimer

- In't Veld et al (New Engl J Med, 2001)
 - Cohorte prospective de 6989 sujets de 55 ans et plus
 - Durant un suivi moyen de 6.8 ans
 - RR Alzheimer : .95 [.70-1.29] <1 mois AINS
 - RR Alzheimer : .83 [.62-1.11] [1mois-1an]
 - RR Alzheimer : .20 [.05-.83] > 1an AINS
 - Pas de réduction de risque de démence vasculaire

Les Anti inflammatoires

- Constatations anatomocliniques
 - Les processus inflammatoires jouent un rôle dans la pathogénèse de la MA
- Résultats des études épidémiologiques
 - Diminuent le déclin cognitif des MA (Breitner, 1992)
 - Risque moindre de MA chez les consommateurs au long cours (Int'Veld 2001)
- Essais négatifs
 - Indométhacine (Roger,1993), Prednisone (Aisen, 2000), Diclofénac (Sharf,1999)

Nouvelles pistes dans le domaine de la nutrition: le stress oxydatif

- Métabolisme du stress oxydatif
 - Théorie radicalaire du vieillissement basée sur l'équilibre entre génération de radicaux libres et capacités antioxydantes des tissus.
 - Nombreux arguments biologiques en faveur d'un rôle clé de ce métabolisme dans le vieillissement cérébral
- Hypothèse= risque de déclin si capacités antioxydantes basses ou niveau de peroxydation élevé
- **Risque de déclin cognitif / dosages initiaux dans EVA**
 - **Perte de 3 points de MMS en 4 ans**
 - Bas niveau Sélénium OR=1.6
 - Bas niveau Caroténoïdes OR=1.7
 - Haut niveau lipopéroxydation OR=2.3

Nouvelles pistes dans le domaine de la nutrition: les acides gras

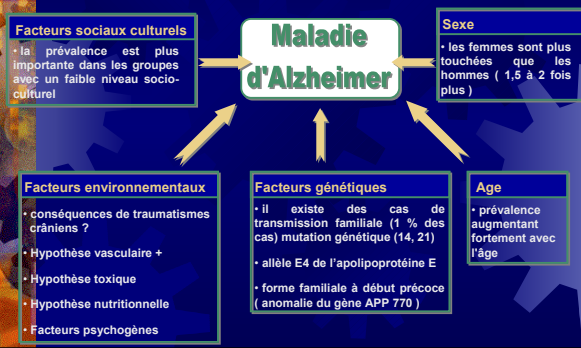
- Implication des AG dans le développement cérébral
- AG essentiels / fonctionnement et l'intégrité neuronales
- Études épidémiologiques sur les apports en AG essentiels ou avec des dosages d'acides gras (plasma, GR): résultats montrant le rôle protecteur dans la démence et le déclin des fonctions cognitives des AGPI et plus spécifiquement des AGPI n-3 (poisson +++)

Attention pour interpréter ces résultats

- L'alimentation peut être modifiée très précocement avant les premiers signes cliniques
- L'alimentation est liée au mode de vie, éducation, revenus.....

facteurs de risque ?

Une étiologie qui demeure inconnue

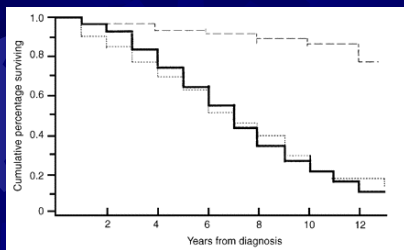


Quelques éléments de conclusions

- Le problème de santé publique devient majeur avec l'arrivée du « Papy boom » et l'augmentation de l'espérance de vie
- De nombreuses pistes peuvent être proposées dans les démences et la MA, la notion de facteur de protection permet un peu d'optimisme.
- Les estimations théoriques du nombre de démences sont susceptibles d'être pondérées à la baisse «naturellement»
→ Nécessité de continuer à suivre en population l'évolution de l'incidence et de la prévalence des démences
- Espoirs de prévention ou de retard de l'âge de début

SURMORTALITE ET DEMENCE

SURMORTALITE ET DEMENCES (SUJETS DE MOINS DE 65 ANS)



Survival analysis of 179 incident cases of clinically diagnosed pre-senile dementia of Alzheimer type (PDAI) and 48 incident cases of pre-senile vascular dementia (PVD), with life expectancy of controls matched for age and gender.
General population, ---; PDAI, ····; PVD, —

Kay DW et al BJP 2000 177 156-162

SURMORTALITE ET DEMENCES (SUJETS DE 75 ANS ET PLUS)

- Cohorte suédoise de 990 sujets de plus de 75 ans
- Survie moyenne :
 - non déments : 4,2 ans (IC à 95 % : 4,1 - 4,3)
 - déments : 3 ans (IC à 95 % : 2,7 - 3,4)
- Excès de mortalité
 - Alzheimer OR : 2 (IC à 95 % : 1,5 - 2,7)
 - Démence vasculaire OR : 3,3 (IC à 95 % : 2,0 - 5,3)

Aguero-Torres H et al J Clin Epidemiol 1999 52 737

SURMORTALITE ET DEMENCES (SUJETS DE 85 ANS ET PLUS)

- Cohorte suédoise de 494 sujets de 85 ans et plus
- Survie moyenne
 - Femmes
 - non démentes : 6,5 ans (IC à 95 % : 6,0 - 6,9)
 - démentes : 2,8 ans (IC à 95 % : 2,5 - 3,5)
 - Hommes
 - non déments : 4,4 ans (IC à 95 % : 3,5 - 5,8)
 - déments : 1,8 ans (IC à 95 % : 1,5 - 3,3)

Aevarsson O et al. Arch Neurol 1998 55 1226

FACTEURS PREDICTIFS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS

UNE LITTERATURE
HETEROGENE

FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS

- Suivi longitudinal d'une cohorte de 370 malades en SLD (dont 213 déments)
- Survie moyenne
 - déments : 2,2 ans
 - non déments : 2,8 ans
- Facteurs de surmortalité des déments
 - Altération des ADL
 - Pas de corrélation avec la sévérité de la démence

Hébert M et al Arch Neurol 1995 52 469

FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS

- Enquête sur 936 malades atteints d'Alzheimer
- Mortalité double / population de référence
- Facteurs de surmortalité
 - Sexe (Homme < femme)
 - Symptomatologie psychiatrique (hommes)
 - Pathologies cardio-vasculaires (hommes)

Moritz DJ et al Arch Neurol 1997 54 878

FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS

- Suivi prospectif d'une cohorte de 400 résidents de SLD aux USA (75 % déments)
- Facteurs prédictifs du décès chez les déments
 - Age
 - Sévérité de la perte ADL
 - Cris fréquents
- Facteurs supplémentaires prédictifs d'un décès précoce chez les déments
 - Pauvreté du réseau social
 - Dépression, anorexie
 - Incontinence
 - Agressivité verbale

Cohen-Mansfield J et al J Clin Epidemiol 1999 52 273

FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS

- Suivi longitudinal de 9264 malades de 65 ans et plus atteints de Maladie d'Alzheimer
- Facteurs corrélés à un décès précoce :

	OR	IC A 95 %
DIABETE	1.32	1.21-1.43
ALTERATION AUTONOMIE PHYSIQUE	1.45	1.27-1.66
DENUTRITION	1.31	1.23-1.39
ESCARRES	1.24	1.13-1.36

Gambassi G et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 67 59

FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS TRES AGES

- Suivi prospectif de 220 déments de tout type
- Facteurs prédictifs de décès précoce ;
 - Age élevé
 - Sexe masculin
 - Faible niveau scolaire
 - Ampleur de la comorbidité
 - Altération ADL

Aguero-Torres H et al JAGS 1998 46 444

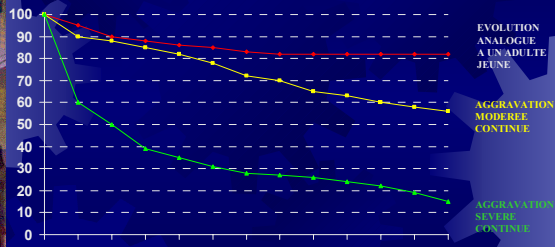
FACTEURS DE MORTALITE CHEZ LES DEMENTS TRES AGES

- Série suédoise de malades de 85 ans et plus
- Espérance de vie corrélée à la sévérité de la démence
- *Mais survie des malades avec forme légère d'Alzheimer équivalente à la population témoin*

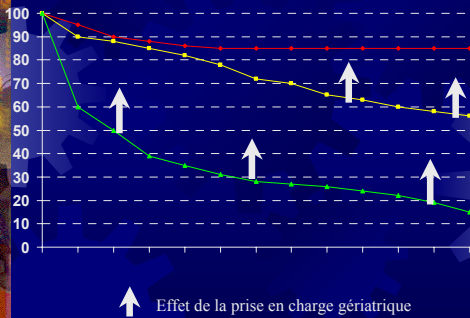
Aevarsson O et al. Arch Neurol 1998 55 1226

REDUIRE LA SURMORTALITE ?

FRAGILITE DES MALADES AGES



EFFET D'UNE PRISE EN CHARGE GERIATRIQUE STANDARDISEE



INTERVENTION GERIATRIQUE STANDARDISEE ET AMELIORATION COGNITIVE

- TOUT TYPE D'INTERVENTION
 - O.R. = 1,41 (1,12 - 1,77)
- UNITE GERIATRIQUE HOSPITALIERE
 - O.R. = 2,00 (1,13 - 3,55)
- EQUIPE MOBILE
 - O.R. = 1,71 (1,19 - 2,45)
- EVALUATION A DOMICILE POST HOSPITALISATION
 - O.R. = 1,41 (0,63 - 1,48)

STUCK AE et al Lancet 1993
