

## COMMUNICATION

### Actualités des facteurs de risque des démences

MOTS-CLÉS : DÉMENCE. MALADIE D'ALZHEIMER. ÉPIDÉMIOLOGIE

#### *Current knowledge on the risk factors for dementia*

KEY-WORDS: DEMENTIA. ALZHEIMER DISEASE. EPIDEMIOLOGY

Archana SINGH-MANOUX \*

**Déclaration de liens d'intérêt : Archana Singh-Manoux est responsable du programme « vieillissement cognitif » dans la cohorte Whitehall II, cette recherche est soutenue par le National Institute on Aging, NIH (R01AGO13196 ; R01AGO34454).**

#### RÉSUMÉ

*La démence est un syndrome qui se définit par un trouble de la mémoire accompagné par un déficit dans au moins un autre domaine cognitif (i.e., l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou une atteinte des fonctions exécutives). L'âge est le principal facteur de risque de démence ; parmi les autres facteurs de risque on compte les facteurs cardiovasculaires, les comportements de santé et les facteurs psychosociaux tels que l'éducation. Cependant, ce domaine de recherche se caractérise par des résultats incohérents et l'échec des essais cliniques. Cet article tente d'apporter une explication à ces incohérences en soulignant la longue période d'incubation de la démence et propose un cadre pour la recherche dans ce domaine.*

#### SUMMARY

*Dementia is a syndrome that is characterized by memory loss, accompanied by a deficit in at least one other cognitive domain (i.e., aphasia, apraxia, agnosia or impairment of executive function). Age is the principal risk factor for dementia ; other risk factors include cardio-*

\* Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Hôpital Paul Brousse, Bât 15/16, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex, France ; e-mail : archana.singh-manoux@inserm.fr

Tirés à part : Professeur Archana SINGH-MANOUX, même adresse.

Article reçu le 3 mai 2017, accepté le 29 mai 2017

*vascular factors, health behaviours, and psychosocial factors such as education. However, this area of research is characterized by inconsistent findings and failed clinical trials. This article attempts to provide an explanation for these inconsistencies by highlighting the long incubation period of dementia and propose a framework for research.*

### **Définition, prévalence et priorité de santé publique**

La démence est un syndrome qui se définit par un trouble de la mémoire accompagné par un déficit dans au moins un autre domaine cognitif (i.e., l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou une atteinte des fonctions exécutives) [1]. Le degré d'atteinte cognitive doit être assez sévère pour entraîner un retentissement dans les activités de la vie quotidienne et représenter un déclin significatif par rapport à un niveau de fonctionnement antérieur. À mesure que le trouble se développe, un large éventail d'autres symptômes peuvent émerger, comme la désorientation, les sautes d'humeur, la confusion, la perte de mémoire, les changements de comportement, les difficultés à parler et à avaler, et les problèmes de marche. Le développement progressif du handicap, avec la détérioration de multiples domaines cognitifs, interfère avec les activités quotidiennes, y compris sociales et professionnelles. Ainsi, la démence affecte considérablement le quotidien des patients, de leurs familles et de la société dans son ensemble.

Dans les pays développés, la prévalence de la démence est de 1,5 % chez les personnes âgées de 65 ans, et cette proportion double tous les quatre à cinq ans pour atteindre plus de 30 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans [2, 3]. En 2015, il était estimé à près de 47 millions le nombre de personnes dans le monde atteintes de démence, et ce chiffre devrait atteindre 75 millions en 2030 et 131 millions d'ici 2050, avec la plus forte augmentation prévue dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire [4]. En 2012 et 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît cette tendance — parfois décrite en termes d'épidémie à croissance rapide — et a conclu que la démence devrait être considérée comme une priorité mondiale en matière de santé publique.

### **Facteurs de risque des démences**

La démence est causée par un ensemble de maladies et de traumatismes qui affectent principalement ou dans une moindre mesure le cerveau ; la Maladie d'Alzheimer (MA) représente la cause la plus fréquente de démence, elle représente environ 70 % des cas de démence. La MA est une maladie progressive dont la présentation syndromique la plus fréquente est un trouble de la mémoire épisodique, mais des variations cliniques existent. Les autres types de démences par ordre de fréquence sont : la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, et un groupe de maladies correspondant aux démences fronto-temporales. Les estimations de la proportion de chaque sous-type de démence doivent être interprétées avec prudence car elles sont basées sur des diagnostics essentiellement cliniques.

La démence, y compris la MA, est un trouble multifactoriel déterminé par l'interaction de la susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux (Tableau 1) [5, 6]. L'âge est le facteur de risque le plus important pour la MA et d'autres démences, et les patients qui développent une démence avant l'âge de 65 ans à la suite de mutations génétiques ne représentent qu'une très faible proportion de tous les cas (1-5 %). La recherche de facteurs de risque potentiellement modifiables constitue l'un des enjeux majeurs dans le défi de santé publique que représente la démence. Les facteurs de risque cardiovasculaire (le diabète, l'hypertension, l'obésité, le cholestérol), certains facteurs liés au style de vie (comme le tabagisme, l'inactivité physique et une mauvaise alimentation), et des facteurs psychosociaux (éducation, activités sociales et de loisirs) sont les principaux facteurs associés à un risque de démence.

La liste des facteurs de risque potentiels de la MA s'est beaucoup allongée ces dernières années mais il demeure difficile d'identifier les facteurs pour lesquels il faudrait envisager des interventions. Malgré l'inclusion de plusieurs facteurs de risque dans les lignes directrices pour la prévention de la démence, [6] la recherche dans ce domaine est marquée par l'incohérence de résultats entre études observationnelles et échec des essais cliniques. La Figure 1 tente d'apporter des éléments de réponse à ces incohérences, principalement liées à la longue phase préclinique qui précède la démence et à la complexe association entre facteurs de risque et prodromes de cette maladie qui en résulte.

#### *Démence : l'approche vie entière*

Au niveau physiopathologique, la MA se caractérise par la présence de lésions cérébrales qui associent des dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde et des dégénérescences neurofibrillaires. L'avancée scientifique récente a permis de montrer des changements dans les marqueurs biologiques plusieurs décennies avant l'expression clinique de la maladie [7, 8] ; dans une étude récente, des dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde ont été observés sur une période de plus de deux décennies précédant le diagnostic clinique de la démence [9]. Une meilleure prise en compte de cette période de latence permettra d'identifier les facteurs de risque qui doivent être visés par les politiques de prévention.

Il existe maintenant un large consensus préconisant l'utilisation d'une approche « vie entière » (lifecourse) pour la recherche sur la démence [10]. Les travaux basés sur une épidémiologie du vie entière proposent l'existence de périodes critiques d'exposition aux différents facteurs de risque, d'effets variables de ces derniers selon la période de la vie considérée ou encore d'effets cumulés [11]. Pour la démence, la question est alors de déterminer si l'exposition aux facteurs de risques potentiels intervient à un âge avancé ou tout au long du parcours de vie. La compréhension actuelle de la démence tendrait plutôt à soutenir le second scénario. On s'intéresse de plus en plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période 40-50 ans, plutôt qu'aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic. En effet, ces dernières peuvent simplement faire partie des changements ou symptômes prodromaux plutôt que des facteurs de risque de démence.

TABLEAU 1. — Risques potentiels et facteurs de protection pour la démence tardive et la maladie d'Alzheimer

<b>Barnes et al. 2011(5)</b>	<b>Winblad et al. 2016(6)</b>
<b>Facteurs de risque</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge</li> <li>Facteurs génétiques (APOE [4, etc.])</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabète</li> <li>Hypertension artérielle (« midlife »)</li> <li>Obésité (« midlife »)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque vasculaire et facteurs métaboliques                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• athérosclérose</li> <li>• lésions macro vasculaires et micro vasculaires cérébrales</li> <li>• maladie cardiovasculaire</li> </ul> </li> <li>• diabète</li> <li>• hypertension artérielle (« midlife »)</li> <li>• obésité (« midlife »)</li> <li>• cholestérol sérique élevé (« midlife »)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sédentarité</li> <li>Consommation du tabac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs liés au style de vie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• sédentarité</li> <li>• consommation du tabac</li> <li>• consommation excessive d'alcool</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs nutritionnels                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• graisses saturées</li> <li>• hyperhomocystéinémie</li> <li>• déficiences en vitamine B6, B12 et folate</li> </ul> </li> </ul>
Dépression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autres                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• dépression</li> <li>• traumatisme crânien</li> <li>• exposition professionnelle (métaux lourds, etc.)</li> <li>• agents infectieux</li> </ul> </li> </ul>
<b>Facteurs de protection</b>	
	Facteurs génétiques
Éducation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs psychosociaux                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• éducation, facteurs socioéconomiques</li> <li>• complexité du travail</li> <li>• réseau social et engagement social</li> <li>• activité mentalement stimulante</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs liés au style de vie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• activité physique</li> <li>• consommation d'alcool légère à modérée</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs nutritionnels                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• régime méditerranéen</li> <li>• acides gras polyinsaturés</li> <li>• vitamine B6, B12, folate, vitamines antioxydantes</li> <li>• vitamine D</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicaments                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihypertenseurs</li> <li>• Statines</li> <li>• Traitement hormonal de substitution</li> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> </ul> </li> </ul>

L'exemple de l'indice de masse corporelle (IMC) illustre bien ce processus, un IMC élevé en milieu de vie est associé à un risque accru de démence plusieurs années après, alors que chez des personnes âgées c'est un IMC faible qui est associé à la survenue de la démence [12]. Dans le premier cas, l'IMC au cours de la vie adulte est considéré comme un facteur de risque de démence tandis que dans le second cas, chez les personnes âgées, la démence préclinique entraîne des changements physiologiques et comportementaux qui se traduisent par une perte de poids. Par conséquent, la mesure des facteurs de risque tout au long de la vie adulte permet de comprendre leur évolution et ainsi de se prémunir de la confusion entre facteur de risque et symptôme préclinique de la démence.

### *Difficulté et cible de diagnostic*

Un thème émergent dans la recherche dans ce domaine est de savoir si l'accent doit être mis sur les causes de la démence, comme la maladie d'Alzheimer, ou la démence elle-même (Figure 1) — c'est-à-dire différencier la « maladie d'Alzheimer » de la « pathologie Alzheimer ». Un critère clé pour le diagnostic de la démence est la présence de symptômes assez sévères pour nuire au fonctionnement quotidien. Classiquement, l'atteinte cognitive est progressive et inclut une amnésie typique. Dans ces circonstances, la MA est l'étiologie la plus fréquente. Les critères de démence les plus fréquemment utilisés sont ceux définis par l'American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition revised (DSM-IV-TR), la World Health Organization's (WHO) International Classification of Disease, 10th revision (ICD-10), et ceux établis par The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [1].

Il est difficile, en particulier dans les études épidémiologiques de recueillir toutes les informations nécessaires pour un diagnostic étiologique exact. De plus, au vu des données neuropathologiques, les frontières entre les sous-types sont indistinctes et des formes mixtes co-existent souvent [13, 14]. Le diagnostic de certitude étant anatomopathologique il ne peut être réalisé qu'en des circonstances exceptionnelles ou bien post-mortem. Par ailleurs, les classifications et tentatives de définitions de cadres nosologiques évoluent dans le temps.

En 2007, l'International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease a proposé des critères permettant de diagnostiquer la MA dans sa phase prodromale, avant qu'elle n'interfère avec le fonctionnement quotidien [15]. Ces critères ont été révisés en 2010 [16] et 2014 [17] ; les auteurs proposent un raisonnement diagnostique qui s'appuie sur une démarche clinicobiologique, intégrant une étape d'identification clinique et une étape d'identification du mécanisme physiopathologique par les marqueurs biologiques. Avec une telle démarche, le diagnostic de la MA peut être posé dès son début, avant l'apparition du stade de démence. Cette approche fait référence aux changements neurobiologiques sous-jacents, indépendamment de la présence de symptômes, alors que l'étiquette « maladie d'Alzheimer » est restreinte à la phase clinique. Les chercheurs en santé publique

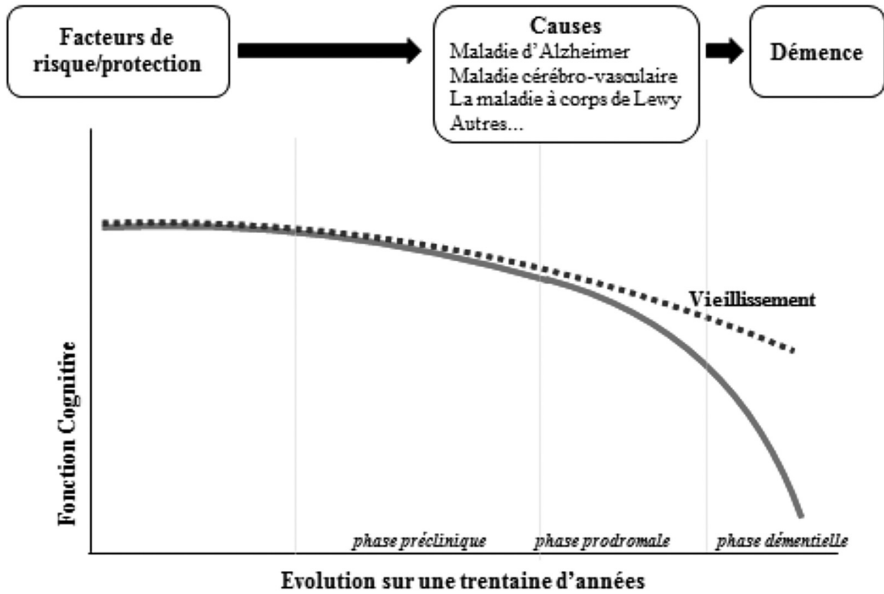


FIG. 1. — Les démences : causes et facteurs de risques.

soulèvent plusieurs problèmes dans ces critères. Ils sont dérivés de personnes sélectionnées, car il s'agit des personnes vues dans les centres mémoire, nécessitant un accès à des cliniques hautement spécialisées. Par ailleurs, la comorbidité vasculaire, dont la fréquence augmente avec l'âge, n'est mentionnée que brièvement dans les nouveaux critères [18].

### Prévention : défis futurs

À l'heure actuelle, aucun médicament n'est en mesure de guérir la démence, il est encore impossible d'inverser les processus pathologiques en cause. Face à l'échec des essais cliniques de traitements ou d'interventions non-médicamenteuses, la recherche épidémiologique doit contribuer à produire les connaissances nécessaires à la détermination de nouvelles interventions de prévention, quelques suggestions sont décrites ci-dessous.

Vieillessement cognitif : Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, il est important de comprendre le processus de vieillissement cognitif, considéré comme le déclin de diverses fonctions cognitives, depuis l'âge adulte jusqu'à la vieillesse. L'impact de l'âge sur la fonction cognitive est hétérogène et l'identification des facteurs de risque associés aux profils de vieillissement cognitif indésirables aidera à mieux comprendre le processus du déclin cognitif dans sa globalité.

**Population visée** : Les études futures doivent accorder plus d'attention à la généralisation des résultats. Les essais cliniques, y compris l'élaboration de nouveaux critères pour la MA, sont basés sur un échantillonnage pratique : les patients d'une clinique de mémoire. Dans les études de cohorte, l'effet de bénévolat sain et la non-réponse chez les plus malades peuvent également produire des résultats qui ne sont pas généralisables.

**Risque attribuable** : Étant donnée le nombre de personne affectées par la démence il est important de réfléchir en termes de risque attribuable, i.e. la proportion des cas qui seraient évités si le(s) facteur(s) de risque était absent. Ceci implique une attention non seulement à la force de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie mais aussi à la prévalence de ce facteur dans la population. Les épidémies d'obésité et de diabète pourraient bien influencer la prévalence de la démence dans les générations futures.

**Maladie clinique ou asymptomatique** : De nombreux individus ont une MA asymptomatique, cependant, le fardeau personnel et sociétal de la maladie d'Alzheimer provient de personnes ayant une MA clinique. Par conséquent, il est important de favoriser prioriser la recherche sur la démence clinique, y compris les raisons de la conversion d'une MA asymptomatique en une MA symptomatique.

Les innovations méthodologiques telles que les modèles statistiques sophistiqués qui tiennent compte des changements longitudinaux au cours du temps et de la non-réponse, l'utilisation de données collectées de façon routinière pour augmenter les données disponibles pour la recherche, l'intégration de biomarqueurs et de modalités « omics » innovantes, et des méthodes telles que la randomisation mendélienne qui tentent d'identifier les facteurs de risque causal sont des éléments clés pour l'approche épidémiologique de la recherche sur la démence.

## RÉFÉRENCES

- [1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
- [2] Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet.* 2002;360(9347):1759-66.
- [3] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-7.
- [4] Prince MW, A. Guerchet, M. Ali, GC. Wu, Y. Prina, A.M. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. London ; 2015.
- [5] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-28.
- [6] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.

- [7] Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(1):1-14.
- [8] Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-16.
- [9] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):357-67.
- [10] Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):87-96.
- [11] Kuh D, Ben-Shlomo Y. Introduction: A lifecourse approach to the aetiology of chronic diseases. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, editors. *A lifecourse approach to chronic disease epidemiology.* Oxford: Oxford University Press;1997. p. 3-14.
- [12] Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):713-20.
- [13] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-713.
- [14] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69(24):2197-204.
- [15] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
- [16] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1118-27.
- [17] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(6):614-29.
- [18] Brayne C. A population perspective on the IWG-2 research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):532-4.