Haut Conseil de la Santé Publique

Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Collection
Avis et Rapports

Décembre 2017

Haut Conseil de la Santé Publique

Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Le Haut Conseil de la santé publique présente des recommandations afin qu'une stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) puisse être mise en œuvre en France.
Le HCSP recommande 4 axes d'actions pour la prévention :

- sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé aux MAMA et aux possibilités de prévention,
- promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et pour des publics cibles,
- intégrer la démence dans la Stratégie nationale de santé et le futur Plan national de santé publique,
- promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention de ces maladies.

Le HCSP a analysé les données concernant les facteurs modifiables de risque ou de protection de ces maladies à partir d'études d'observation et d'intervention françaises et étrangères, ainsi que d'auditions d'experts des principaux facteurs identifiés. Il a évalué les bénéfices - risques de ces différents facteurs, comme le niveau d'éducation, l'alimentation et l'activité physique, le diabète, l'hypertension artérielle, la prise de certains médicaments.
Ont également été étudiées les politiques publiques d'autres pays développés pour lutter contre le déclin cognitif et les démences. Les programmes de prévention : objectifs, populations cibles, mesures et outils déployés, évaluation ont été plus particulièrement analysés. En complément, le HCSP a auditionné des acteurs impliqués dans le champ de ces maladies (associations de patients, personnalités intervenant dans les politiques publiques, responsables de leur prise en charge, de leur surveillance, de la promotion de la santé, économiste de la santé, médecin généraliste).

Ce rapport fait suite à une saisine de la Direction générale de la santé.

Haut
Conseil de la
Santé
Publique

Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA)

Décembre 2017

Ce rapport a été approuvé par vote électronique par les membres de la Commission spécialisée Maladies chroniques du Haut Conseil de la santé publique le 22 décembre 2017 : 18 votants sur 18 membres, pas de conflit d'intérêt, 11 approbations, 6 abstentions, 1 vote contre.

Sommaire

INTRODUCTION 6

I. DONNÉES CONTEXTUELLES SUR LA MALADIE 8

1) Définitions : du déclin cognitif à la démence clinique, de la prévention primaire à la prévention secondaire 8

2) Problématique de l'information ressentie et de la stigmatisation 12

3) Importance de Santé Publique 13

4) Le poids économique des MAMA 13

5) Traitement de la MA 14

6) Généralités sur les facteurs de risque (FDR) : modifiables et non modifiables 15

A- Les facteurs génétiques 15

B- Les facteurs de risque et de protection modifiables 16

II. SURVEILLANCE DES MAMA EN FRANCE 18

1) Généralités sur l'évolution de la fréquence des démences 18

a) Données internationales (hors France) 19

b) Les données françaises 20

2) Le système de surveillance en France 21

III. ETAT DES DONNEES SUR LES FACTEURS DE RISQUE OU PROTECTEURS 25

1) Facteurs pouvant être associés à l'hypothèse de la réserve cognitive 25

a. Facteurs individuels : Niveau d'éducation, Quotient intellectuel, Profession, Activités intellectuelles et scores composites 26

b. Autres facteurs d'environnement social et économique : contexte de vie. 29

2) Nutrition et risque de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 30

a) Etat des lieux en 2017 du niveau de preuve concernant le rôle des facteurs alimentaires 31

b) Etat des lieux en 2017 du niveau de preuve concernant le rôle de l'activité physique 36

3) Diabète 37

4) Hypertension artérielle 39

5) Tabac 41

6) Cholestérol et statines 41

7) IMC - Obésité 43

8) Dépression 44

9) Médicaments et risque de MAMA 45

a) Benzodiazépines 45
b) Anticholinergiques 47
c) Autres associations médicamenteuses 47
10) Comorbidités sensorielles 48
a) Troubles visuels 49
b) Troubles auditifs 49
11) Autres facteurs de risque 49
a) Traumatismes crâniens 49
b) Herpès 50
c) Troubles du sommeil 50
d) Aluminium et autres facteurs environnementaux 51
12) Vision globale de FDR vasculaires / scores de risque et risques attribuables 52
IV. LES RESULTATS DES ETUDES D'INTERVENTION 55
1) Les domaines et facteurs accessibles justifiant une prévention / côté aspécifique de la prévention des MAMA / prévention partagée avec les maladies non transmissibles 55
2) Interventions multidomaines. 56
3) L'impact économique de la prévention des maladies d'Alzheimer 59
V. POLITIQUES ET PROGRAMMES DE PREVENTION NATIONAUX ET INTERNATIONAUX 60
1) Points de vue de quelques acteurs de la prévention en France 60
a) Actions d'information / sensibilisation réalisées par SPF : Le Bien-Vieillir 60
b) Autres acteurs 61
2) Les plans Alzheimer et le plan Maladies neurodégénératives 62
3) Le projet de plan de lutte de l'OMS contre les démences (2017-2025) 63
4) Analyses des plans et expériences en cours dans différents pays 65
a) Les modèles de gouvernance 65
b) Types de stratégies : contenu des programmes 65
c) Types d'actions identifiées selon les différents pays 66
d) Les publics concernés 68
e) Place de l'évaluation dans les plans 68
VI. ACTIONS et RECOMMANDATIONS 70
I- Sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé aux MAMA et aux possibilités de prévention. 72
I-1 Objectifs de cette sensibilisation 72
I-2 Contenu de cette sensibilisation 72
I-3 Actions proposées pour diffuser ces messages 73

II- Promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et pour des publics cibles 74

II-1 Actions à destination de l'ensemble de la population à des moments cibles 74

II-2 Actions supplémentaires à destination de populations cibles 75

III- Intégrer la démence dans la stratégie nationale de santé et le futur plan national de santé publique 77

IV- Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention des MAMA 77

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 78

ANNEXES 99

Annexe 1 - Saisine de la DGS

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Annexe 3 - Liste des personnes auditionnées

Annexe 4 - Tableau des études sur les benzodiazépines

Annexe 5 - Tableaux des études interventionnelles analysées

Annexe 6 - Tableau de présentation des grandes lignes stratégiques des plans et programmes analysés

Annexe 7 – Trame d'entretiens

LISTE DES ABREVIATIONS ET DE SIGLES 121

INTRODUCTION

Contexte

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a reçu le 27 juin 2016 une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) (cf. annexe 1) pour élaborer des recommandations permettant la mise en œuvre d'une stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA).

Il est notamment demandé au HCSP, en s'appuyant sur les experts français et sur les expériences étrangères, de :

1. synthétiser les données actuelles de preuves existantes et/ou de cumuls d'arguments en faveur de mesures préventives des MAMA en distinguant selon les besoins les différentes étiologies (Alzheimer, démences vasculaires...) ;

2. discuter le bien-fondé et les risques éventuels d'intervention préventives en l'état de ces données, notamment le risque thérapeutique (traitement antihypertenseur...) ;

3. proposer et argumenter une (ou des stratégies) de prévention ou de réduction des facteurs de risques modifiables ;

4. faire des recommandations pour mieux structurer la surveillance épidémiologique de ces maladies.

Méthode de travail.

Pour répondre à la saisine de la DGS, dont la thématique relevait de la Commission spécialisée «Maladies chroniques» du HCSP, un groupe de travail (GT) *ad hoc* a été constitué, piloté par la présidente de cette commission.

La composition du GT, précisée en annexe 2 de ce rapport, a été pluridisciplinaire associant : épidémiologistes, économiste de la santé, gériatre, médecin généraliste et nutritionniste.

Pour faire un bilan de la situation en France et à l'étranger, le GT a bénéficié de l'appui du cabinet Cemka-Eval pour une assistance à maitrise d'ouvrage. Ce cabinet de consultants a été mandaté à l'issue d'une procédure de sélection par appel d'offres de marchés publics, selon la procédure simplifiée. Cemka-Eval, à partir d'une recherche documentaire et d'entretiens ciblés, avait pour mission de :

- rechercher et analyser les expérimentations ou études d'interventions préventives des démences, réalisées ou en cours, en France et à l'étranger, en appréciant leur rapport bénéfices – risques ;
- rechercher et analyser les programmes ou stratégies de prévention mis en place dans d'autres pays développés.

Le GT a complété la recherche documentaire et bibliographique nécessaire pour l'élaboration de ses recommandations et s'est aussi appuyé sur les auditions (cf. liste des personnes auditionnées et proposition de trames d'entretien en annexes 3 et 7) :

- de différents acteurs impliqués dans le champ de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : association de patients, responsables de Centres Mémoire de Ressources et de Recherche, personnalités intervenant dans les politiques publiques concernant ces maladies, responsable de la surveillance des MAMA, de la promotion de la santé, économiste de la santé, médecin généraliste, etc. ;
- d'experts spécialistes de facteurs d'intérêt identifiés pour ces maladies : HTA et autres facteurs de risque vasculaire, diabète, activité physique, nutrition et supplémentation, médicaments, stimulation cognitive, etc.

I. DONNÉES CONTEXTUELLES SUR LA MALADIE

1) Définitions : du déclin cognitif à la démence clinique, de la prévention primaire à la prévention secondaire

La maladie d'Alzheimer (MA) est souvent considérée comme synonyme de démence. Pourtant cette maladie passe par plusieurs stades avant d'atteindre celui de démence. On peut se fixer comme objectif de prévenir la démence, ou bien de prévenir en amont le déclin cognitif. La prévention de l'apparition des biomarqueurs de la MA est aujourd'hui d'actualité et fait l'objet de travaux. Mais nous ne disposons pas encore de données suffisantes sur ces marqueurs et leur évolution au cours de la pathologie pour en faire un objet de prévention.

Si le vieillissement est marqué par un déclin global des performances, aussi bien sur le plan cognitif que moteur, il faut souligner que l'évolution des performances varie non seulement selon les fonctions psychologiques concernées, mais aussi selon les individus. L'avancée en âge se traduit le plus souvent par une baisse des performances cognitives, que l'on peut aussi décrire en utilisant le terme de déclin des fonctions cognitives. Mais lors du vieillissement, on constate aussi une grande variabilité tant du niveau de performance (en transversal) que de son évolution (en longitudinal), certains sujets déclinent, d'autres gardent un même niveau de fonctionnement cognitif voire s'améliorent d'une évaluation cognitive à l'autre. Les déterminants du déclin des fonctions cognitives ont fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années essentiellement dans des populations de plus de 65 ans et n'ont fait l'objet que récemment de travaux chez des sujets « middle-age » après 45 ans [161, 258, 281].

L'intérêt pour l'étude des fonctions cognitives vient du fait que le déclin cognitif tient une place majeure dans l'histoire naturelle des démences du sujet âgé. La démence s'exprime par un déclin progressif des fonctions cognitives le plus souvent, mais pas systématiquement associé à des troubles comportementaux, et évolue vers une perte progressive d'autonomie, perte dont la présence est un des critères de diagnostic de démence dans le DSM IV [11], classification la plus utilisée dans tous les travaux référencés dans ce rapport. Les démences, répertoriées en Troubles neurocognitifs majeurs ou mineurs dans le DSM V, sont caractérisées par l'apparition progressive de déficits cognitifs multiples, à savoir, une altération de la mémoire, associée à des perturbations cognitives (aphasie, apraxie, agnosie…). La codification de ces troubles est fondée sur le diagnostic étiologique mais également sur la présence ou non de symptômes psychologiques et comportementaux. Ces symptômes sont directement reliés au processus pathologique des démences, constituant parfois les manifestations premières d'un dysfonctionnement cérébral.

La prévalence de la démence est estimée à 6-8% après 65 ans [193] et l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, variant approximativement de 2,4 pour 1000 personnes-année (PA) entre 65-69 ans à plus de 50 pour 1000 PA après 85 ans [113]. En France, le nombre de personnes malades était estimé à environ 900 000 en 2004 [140]. En raison du vieillissement de la population dans la plupart des pays industrialisés, le nombre de personnes démentes, estimé en 2015 à environ 47 millions au niveau mondial, pourrait atteindre plus de 131 millions en 2050 si la prévalence reste inchangée [10]. Ces projections sont basées sur une incidence stable de la maladie, et l'augmentation attendue est due uniquement à la variation de la population à risque, c'est-à-dire le nombre de personnes âgées. Une grosse part de cette augmentation du nombre de malades devrait se produire dans les pays en voie de développement où le vieillissement de la population se

fait à un rythme accéléré par rapport à ce que nous avons connu dans les pays d'Europe de l'Ouest. Mais en France comme dans d'autres pays, à partir de 2020, la génération du baby-boom atteindra les 75 ans, avec ainsi une augmentation importante de la population à risque.

Une étude a estimé le nombre de cas de démences jusqu'en 2050 en France et en Europe, montrant qu'en France ce nombre devrait atteindre 1 760 000 en 2050 [221]. Ces projections, réalisées en l'état actuel de l'incidence de la démence, montraient aussi que si l'on retardait l'apparition de la maladie cette prévalence diminuerait de façon importante, de l'ordre de 20% pour un retard de 2 ans du début de la maladie. Une prévention de la maladie permettant d'en retarder le début pourrait donc avoir une importance majeure dans le futur. Néanmoins, de nombreux facteurs de risque de démence sont aussi des facteurs de risque de mortalité. Ainsi, une prévention de la démence visant un facteur de risque pourrait aussi avoir un impact bénéfique sur la mortalité, retardant l'âge de décès et conduisant de ce fait à une augmentation du nombre de personnes à risque de développer une démence. Dans ce cas, l'incidence de la démence serait réduite mais le nombre de cas prévalents resterait stable, voire augmenté selon les hypothèses [153].

Chez le sujet âgé, la principale cause de démence est la maladie d'Alzheimer (MA), responsable d'environ 70 % des cas, les autres formes étant principalement des démences vasculaires ou mixtes. La MA est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par des lésions cérébrales associant des dépôts extraneuronaux de protéine β-amyloïde constituant les plaques séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaire intra-neuronales (DNF), entraînant une perte synaptique, une perte axonale et une mort neuronale. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a longtemps été considéré comme un diagnostic de probabilité, la certitude ne pouvant être établie que par la preuve histologique. L'accès aux biomarqueurs du vivant du patient, considérés comme le reflet de la pathologie sous-jacente, a fondamentalement modifié la vision de la maladie. De nouveaux critères ont été proposés qui intègrent ces outils issus de l'étude du liquide céphalo-rachidien, de l'IRM, de la scintigraphie ou de la TEP (tomographie avec émission de positons) avec FDG (fluoro-désoxy-glucose) ou ligand amyloïde [93]. En 2007 puis en 2010, l'*International Working Group* (IWG) *for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* a proposé des critères destinés à des fins de recherche communément appelés les « critères de Dubois » [93, 94] permettant de diagnostiquer la MA dans sa phase prodromale, avant qu'elle n'interfère avec le fonctionnement quotidien. Pour ce faire, les critères cliniques, incluant une atteinte de la mémoire épisodique, devaient s'accompagner d'au moins une «empreinte» biologique de la maladie (biomarqueur).

Ces dernières années ont donc été le témoin d'une révolution conceptuelle dans le domaine des affections neurodégénératives et, en particulier, dans le champ diagnostique de la MA. La pensée scientifique s'est également enrichie du concept de continuum physiopathologique de la maladie. Les hypothèses proposées par Jack et al.[152], sur la chronologie d'apparition de la positivité des biomarqueurs au cours de l'évolution du processus physiopathologique soulignent l'intérêt des marqueurs amyloïdes très précocement dès le stade de plainte mnésique et probablement même 10 à 15 ans avant le début des symptômes cliniques. Les progrès de la recherche fondamentale ces dernières années ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la MA. Il est maintenant reconnu que les changements physiopathologiques commencent de nombreuses années avant les manifestations cliniques et définir la MA uniquement par sa présentation clinique est une vision trop limitée pour la recherche. Les progrès réalisés avec l'apport des biomarqueurs amènent à considérer un phénomène continu plus que des étapes cliniques définies. Cette conceptualisation est essentielle

à la compréhension du processus de développement des thérapies modifiant la maladie et à une meilleure efficacité des démarches diagnostiques de la maladie [8].

Au total, on peut envisager de prévenir :

- la maladie d'Alzheimer à un stade plus précoce que la démence,
- le déclin des fonctions cognitives (approche globale),
- le déclin d'autres fonctions plus spécifiques (mémoire, attention, fonctions exécutives…),
- et dans un futur proche ou à moyen terme l'apparition de biomarqueurs (atrophie cérébrale, plaques amyloïdes).

Les facteurs de risque majeurs de la MA que sont l'âge, avec une prévalence doublant tous les cinq ans, et la présence de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E n'offrent pas de possibilité de prévention. Les travaux menés dans la cohorte française PAQUID supportent l'hypothèse que les processus neurodégénératifs observés dans la MA seraient susceptibles de débuter 20 à 30 ans avant le début des symptômes cliniques [13]. Sachant que les troubles cognitifs commencent à être présents bien avant la démence clinique, de plus en plus de travaux cherchent à documenter à quelle période de la vie l'association avec des facteurs modifiables est la plus forte. Il existe donc potentiellement une large fenêtre de prévention pour retarder l'apparition des troubles cognitifs. L'identification de facteurs de prévention modifiables est un enjeu majeur dans la MA et plus globalement dans la prévention du déclin des fonctions cognitives observé au cours de l'avancée en âge.

La prévention primaire peut être définie comme l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie, donc à réduire l'apparition des nouveaux cas ou à en retarder l'âge de début ce qui peut aussi être très important pour des pathologies dont la fréquence est liée à l'âge comme la maladie d'Alzheimer. Au niveau de la population générale, ce type de prévention prend en compte les conduites individuelles à risque comme les risques en termes environnementaux ou sociétaux. En agissant en amont, cette prévention empêche ou retarde l'apparition de la maladie. Elle utilise notamment l'information auprès de la population, l'éducation sanitaire, l'amélioration de la nutrition ou l'amélioration de l'environnement [107, 230]. Cette prévention primaire nécessite dans un premier temps d'identifier, avec un niveau de certitude acceptable, les facteurs susceptibles de modifier l'incidence des pathologies (facteurs de risques et facteurs protecteurs). La prévention primaire concerne en général les personnes qui ne présentent aucun symptôme de la maladie concernée, **le terme de prévention secondaire** étant réservé aux actions de prévention menées chez des personnes qui présentent une maladie avérée ou une forte probabilité de développer la pathologie (par exemple, présence d'une mutation) mais aussi dans la maladie d'Alzheimer, les formes asymptomatiques avec biomarqueurs positifs.

Cette définition est plus complexe à appliquer dans le cadre de la maladie d'Alzheimer dans la mesure où l'on sait aujourd'hui que les lésions caractéristiques de la maladie précèdent de plusieurs années l'apparition des symptômes. Dans ce contexte on peut considérer que le terme de prévention primaire s'applique à des personnes qui ne présentent pas de lésions de la maladie (biomarqueurs négatifs) alors que la prévention secondaire s'applique à des personnes qui présentent des lésions (biomarqueurs positifs) mais ne présentent pas de symptômes cliniques [69]. En pratique, la

distinction entre prévention primaire et secondaire tend à s'estomper et ceci d'autant plus que la recherche des biomarqueurs n'est utilisée actuellement que dans des cadres de recherche. La figure1 illustre ces distinctions.

Figure 1 : Définition de la prévention selon la définition de la MA préconisée [284]

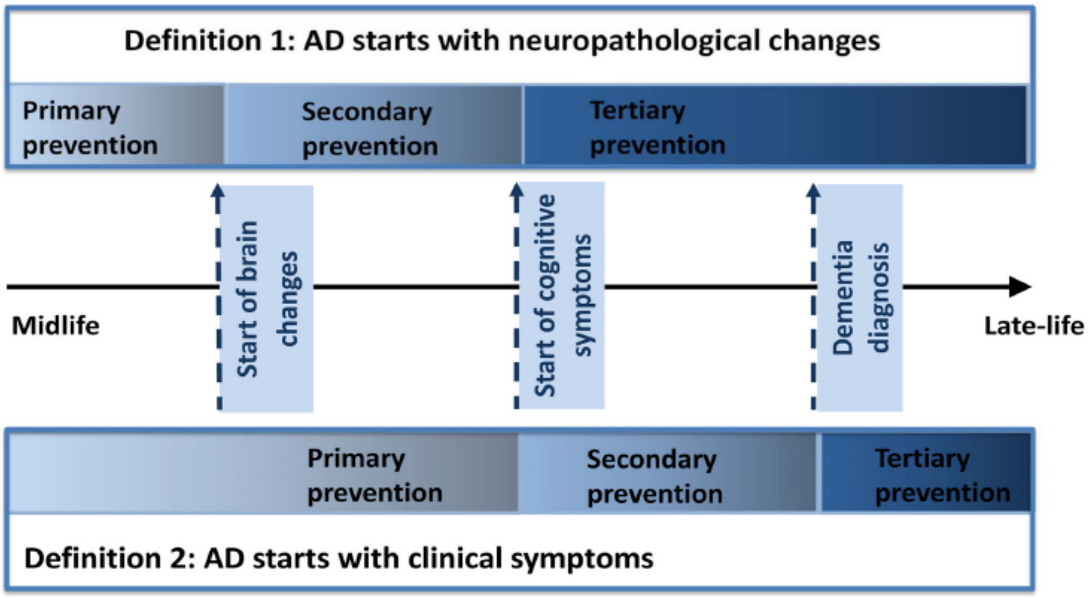


Fig. 2.
Scheme showing how different definitions of AD can lead to different definition of primary, secondary and tertiary prevention in AD. Definition 1, according to the National Institute of Aging-Alzheimer Association workgroup; definition 2, according to Dubois *et al.*[2]

2) Problématique de l'information ressentie et de la stigmatisation

Améliorer les connaissances sur les MAMA et les moyens pour les prévenir dans la population française : une nécessité pour mettre en œuvre des actions de prévention et dé-stigmatiser les personnes malades.

En 2008, une étude qualitative menée par l'INPES[1] et IPSOS dans le cadre du plan Alzheimer [148] a cherché à évaluer (identifier, décrire, analyser, comprendre) les perceptions et l'état des connaissances de différents acteurs sur la maladie d'Alzheimer en France. Les personnes interrogées dans cette étude, qu'elles soient issues du grand public ou professionnels de santé (généralistes, pharmaciens, infirmiers), expriment un fort sentiment d'impuissance face à cette maladie :

- d'une part puisque « dans l'esprit des personnes interrogées, il n'existe pas de médicament pour guérir ou freiner/stopper cette maladie », celle-ci étant perçue comme évoluant inéluctablement vers la dépendance et la mort ;
- d'autre part, du fait du peu de connaissances sur la maladie. Si le terme «Maladie d'Alzheimer » était connu de tous, les professionnels comme le grand public, s'accordent pour dire que les causes de cette maladie étaient inconnues. «*Ce qui interdit toute prévention*. » comme le concluent les auteurs de l'étude.

Plus récemment, une étude de l'IFOP s'est focalisée plus spécifiquement sur la possibilité de prévention des MAMA et les moyens précis de cette prévention tels que perçus par un échantillon représentatif de 1007 adultes français [144]. Si 68% des personnes interrogées pensaient qu'il existe des moyens de prévention, seuls 10% pensaient aussi les connaitre et parmi elles seulement la moitié ne citait que des bonnes réponses parmi une liste de mesures préventives proposées.

Selon France Alzheimer, l'attente première des familles de malades ou des personnes qui craignent la maladie d'Alzheimer est d'obtenir des informations claires en termes de prévention. Beaucoup d'informations circulent, notamment sur Internet, et il est souvent difficile pour les membres de l'association de vérifier la fiabilité de l'information. L'association a besoin d'un référentiel qui différencie ce qui est solidement prouvé de ce qui ne relève que de l'hypothèse.

Ces données soulignent la nécessité d'une information large destinée au grand public et aux professionnels sur les actions possibles de prévention des MAMA et sur ces maladies elles-mêmes. Ceci dans l'optique non seulement d'engager les personnes vers des actions de prévention mais aussi de dé-stigmatiser les personnes atteintes de cette maladie. En effet chez le grand public, les aidants, les professionnels et les patients eux même [149], cette maladie semble rester majoritairement taboue, à l'image du cancer et du sida quand le niveau de connaissance sur ces pathologies était faible, mais *« A l'inverse du cancer, elle ne se guérit pas et à l'inverse du SIDA, elle ne peut pas être stabilisée et il n'est pas actuellement possible de s'en protéger* ». En France comme dans les autres pays occidentaux, les représentations des personnes malades sont celles de personnes « *perdant leur personnalité, déshumanisées, voire déjà mortes* » [239], et donc exclues de toute vie sociale. La société n'est pas bien traitante vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, même si la maladie est bien

[1] En 2016, l'InVS, l'Inpes et l'Eprus ont été réunis au sein de Santé publique France, l'agence nationale de santé publique, créée par l'ordonnance 2016-462 du 14 avril 2016 et le décret 2016-523 du 27 avril 2016.

perçue comme un fléau dont la personne malade n'est pas responsable, il existe un fort sentiment de honte exprimé à la fois par les malades et leur entourage. Ce sentiment contribue à isoler voire à exclure les personnes malades et leur entourage. Ces derniers en effet peuvent avoir tendance à éviter les situations d'interaction sociale où des comportements inadaptés de la personne malade seraient vécus comme « honteux ».

Une meilleure connaissance sur ces maladies dans l'ensemble de la population doit donc être visée en veillant à ce que celle-ci contribue à lever les tabous qui y sont associés, améliore la compréhension des symptômes et donc l'intégration dans la société et le vécu des personnes malades et de leur entourage. Enfin, cette connaissance devrait également veiller à lutter contre l'idée reçue qui assimile vieillesse et maladie d'Alzheimer, représentation largement partagée chez les professionnels comme chez le grand public et ce quel que soit le degré de proximité avec la maladie. Le plan Alzheimer 2008-2012 a reconnu la nécessité d'aider de façon spécifique les personnes dont le début de la maladie a commencé avant 60 ans (patients "jeunes") avec la création d'un « centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes » (CNR-MAJ). Trois centres mémoire en France ont été retenus en raison de leur expérience pour constituer ce CNR-MAJ : Lille-Bailleul, Rouen, Paris-Salpêtrière avec chacun des missions spécifiques. Ces mesures et le travail d'information mené par ces centres de référence ont concouru à faire évoluer la perception socio-culturelle de la maladie qui n'est plus uniquement une maladie de « vieux ».

3) Importance de Santé Publique

Comme détaillé dans différents paragraphes de cette mise en contexte et au vu des données sur la fréquence, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont une priorité nationale et mondiale de santé publique, notamment de par leur coût humain, social et économique, et leur charge importante pour notre société, aux alentours de 1,5% du PIB. La prévalence de ces maladies augmentant avec l'âge, cette charge est amenée à encore augmenter dans les prochaines décennies du fait du vieillissement attendu de la population française.

4) Le poids économique des MAMA

Le coût de la maladie d'Alzheimer en France a été récemment évalué dans un rapport de la Fondation Médéric Alzheimer [40]. Sur la base d'une population de 850 000 personnes atteintes dont 250 000 en institution, le coût total de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer a été estimé à 23 milliards d'Euros par an se répartissant comme suit :

- 5,3 milliards d'euros pour les coûts médicaux et paramédicaux du secteur sanitaire : hospitalisations en médecine et chirurgie, soins paramédicaux de ville, médicaments anti Alzheimer, établissement du diagnostic ;
- 3,7 milliards d'euros pour la prise en charge des soins par le secteur médicosocial : EHPAD, Unités de soins de longue durée (USLD), équipes spécialisées Alzheimer (ESA) ;
- 14 milliards d'euros pour l'aide informelle prodiguée par l'entourage de la personne maladie comme les soins d'hygiène corporelle, l'aide à la marche, à l'habillage, le ménage, etc.

En complément de ces coûts et non estimés par le rapport de la Fondation Médéric Alzheimer, l'expert auditionné[2] par le groupe de travail estime qu'il faut ajouter 9,3 milliards d'euros

[2] Expert auditionné par le HCSP : Jérôme WITTWER, le 29 juin 2017 (cf. annexe 3).

pour le coût de la prise en charge professionnelle de la dépendance soit 4,3 milliards d'euros pour la prise en charge à domicile, 1,4 milliards d'euros pour la prise en charge en institution et 3,6 milliards d'euros de coûts d'hébergement.

La somme des coûts ainsi calculés s'élèverait donc au total à 32 milliards d'euros, soit environ 37 000 euros par an et par patient.

Très peu d'autres travaux ont été publiés permettant de valider ces ordres de grandeur. Une étude observationnelle internationale a cherché à évaluer le coût de la maladie d'Alzheimer à domicile en France, Grande Bretagne et Allemagne [251]. Selon cette étude, les coûts sociétaux par patient s'élèveraient à 33 000 euros sur 18 mois (soit 22 000 euros par an), dont 54% correspondent à de l'aide informelle. Enfin, pour les seuls soins médicaux et paramédicaux, les données de la cartographie de la Cnamts publiée en 2015 aboutissent à un coût de 2,2 milliards d'euros, soit 4000 euros par patient, coût inférieur de 50% à celui estimé pour ce secteur par la Fondation Médéric Alzheimer [71]. Une autre étude, plus ancienne, reposant sur des estimations de 1995, fait état d'un coût total pour la France de 5981 euros annuel par patient dont 36% pour les soins informels [159].

Au total, et quel que soit le mode de calcul, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées représentent une charge importante pour notre société, aux alentours de 1,5% du PIB, amenée à encore augmenter dans les prochaines décennies du fait du vieillissement attendu de la population française.

5) Traitement de la MA

Il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux curatif de la maladie d'Alzheimer. Malgré d'énormes efforts de recherche dans les dernières décennies, avec plus de 100 molécules testées dans des essais de phase II et III, aucun traitement n'a pour l'instant démontré une efficacité sur la physiopathologie de cette maladie. Les seuls traitements actuellement commercialisés restent des traitements symptomatiques ayant une efficacité modérée : les inhibiteurs de la cholinestérase, utilisés dès la phase légère à modérée de la maladie, et la mémantine utilisée à la phase modérément sévère à sévère de la maladie. Les anticholinestérasiques peuvent également être prescrits en cas de forme légère à modérée de démence mixte, maladie à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson et la mémantine dans les formes modérément sévères et sévères de démence mixte selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [132].

La Commission de la transparence de la HAS a réévalué en 2016 le service médical rendu des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la Maladie d'Alzheimer (MA) [137]. A l'issue de ces travaux la HAS a considéré un service médical rendu insuffisant, ce qui aurait pu conduire de fait à un déremboursement de ces médicaments suivant la législation en vigueur. Le rapport rendu le 11 avril 2017 par le Pr Clanet au ministère des Affaires sociales et de la Santé sur le parcours pour les personnes atteintes de MA [69] conclut *"que la place des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer ne peut se poser de manière isolée sans le prendre en compte dans une vision globale du parcours de soins d'accompagnement et d'aide, au même titre que les traitements alternatifs non médicamenteux ou interventions psycho-sociales dont beaucoup n'ont pas montré leur efficacité en terme de rigueur scientifique. » Comme l'a précisé le Pr Joël Ménard dans son rapport « la prescription des médicaments anti-Alzheimer actuels reste un petit outil d'amélioration possible de la qualité de vie de quelques malades à un coût annuel modeste pour l'Assurance Maladie. ». L'introduction de médicaments innovants dans l'arsenal thérapeutique de*

cette affection est sans doute proche. Les pistes de la recherche sont en effet nombreuses, les essais thérapeutiques se multiplient dans le domaine médicamenteux ou de prévention secondaire, et malgré les échecs des dernières années la probabilité de résultats positifs est forte à court terme. Anticiper cette éventualité par l'amélioration du parcours des personnes, appréhender de grands axes de prévention reviennent à créer les conditions d'une réponse adaptée aux enjeux de santé publique que soulèvent la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées". Aucune décision de déremboursement n'a été prise à ce jour.

En l'absence de traitement curatif, la piste de la prévention reste donc prioritaire avec plusieurs leviers possibles.

6) Généralités sur les facteurs de risque (FDR) : modifiables et non modifiables

La principale cause de démence est la maladie d'Alzheimer, mais elle est rarement purement neurodégénérative, d'autant moins quand l'âge augmente. Le plus souvent, l'apparition d'une démence clinique est en fait la résultante de lésions neurodégénératives associées à d'autres types de lésions, des lésions vasculaires notamment mais aussi probablement un phénomène plus général de vieillissement cérébral [269]. Plus les personnes avancent en âge et plus les démences, y compris lorsqu'un diagnostic de maladie d'Alzheimer est porté, sont en fait d'origine mixte, avec une part neurodégénérative et une part vasculaire.

A- Les facteurs génétiques

Toutes les formes de maladie d'Alzheimer présentent des symptômes cliniques en partie similaires, mais l'âge d'apparition de la pathologie, sa vitesse de progression et la présence ou non d'antécédents familiaux subdivise la maladie d'Alzheimer en deux catégories : les formes précoces apparaissant entre 30 et 60 ans et les formes tardives débutant après 60 ans. Parmi ces formes précoces, certaines sont transmises de façon autosomique dominante, caractérisées par la présence d'une mutation d'un des trois gènes impliqués dans la voie amyloïdogène, voie responsable de la formation des Aβ. Il existe actuellement plus de 200 mutations connues sur le gène du précurseur de la protéine amyloïde (APP) et des présénilines PS1 et PS2.

La grande majorité des cas de MA correspond à des formes pour lesquelles il existe à la fois un effet de l'âge et un déterminisme multifactoriel. La part génétique de ce déterminisme est représentée par différents facteurs de risque [59]. Le premier et principal de ces facteurs est l'allèle 4 du gène APOE (APOE4) codant pour l'apolipoprotéine E. L'importance de ce facteur de risque est tout à fait certaine : 10 % des porteurs hétérozygotes de l'allèle APOE4 ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA et 33% des porteurs homozygotes APOE4/E4 ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA. Dans la population générale caucasienne de plus de 54 ans, la proportion de porteurs de l'allèle APOE4 est de 24%, et la proportion d'homozygotes APOE4/E4 de 2% (moyenne des méta-analyses sur AlzGene[3]). De nombreuses études sur les facteurs de risque de démence examinent la place de ce polymorphisme qui peut être en interaction, la relation entre facteur de risque et démence n'étant pas nécessairement la même selon que les personnes sont ou non porteuses d'un allèle E4. Certaines études d'intervention peuvent aussi prendre en compte la présence de ce polymorphisme dans leurs analyses. Les sujets porteurs d'un allèle E4 commencent aussi à faire l'objet de travaux spécifiques pour préparer des programmes de prévention secondaire.

[3] cf. Site Internet : http://www.alzforum.org/alzgene

Depuis l'identification de ce polymorphisme, de grandes études d'association pangénomique ou Genome Wide Association Study « GWAS » ont été initiées. En France, ces études menées par l'équipe INSERM UMR744 dirigée par le Pr Philippe Amouyel[4] à travers des collaborations internationales (International Genomics of Alzheimer's Project IGAP) ont identifié des polymorphismes sur plusieurs autres gènes : CLU (également appelé APOJ), PICALM, CR1 et BIN1 conférant un risque quantifié avec des odds-ratio de l'ordre de 1.10 à 1.20. En 2012, a été mis en évidence un nouveau facteur de risque de magnitude comparable à celle de l'APOE4 mais beaucoup plus rare : le gène TREM2. Les résultats permettent de retenir que le variant p.Arg47His de TREM2 constitue un nouveau facteur de risque de développer la MA dans les formes sporadiques. La fréquence de ce facteur de risque reste toutefois très rare : inférieure à 0,5% en population générale.

B- Les facteurs de risque et de protection modifiables

La maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle [319]. Au-delà des facteurs de risque connus et non modifiables de la maladie, notamment l'âge et l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E, des facteurs modifiables semblent exister. Il s'agit notamment des facteurs vasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité ou l'athérosclérose ; leur présence dès le "midlife" (c'est-à-dire 45-55 ans) [165] semble associée à un risque augmenté de démence. Une étude récente vient de confirmer l'importance de ces facteurs vasculaires dès la période «midlife» sur 15 000 participants suivis sur 24 ans [120]. A l'opposé certains facteurs semblent protecteurs comme un niveau d'éducation plus élevé permettant une réserve cognitive plus importante ou encore certains régimes alimentaires, notamment le régime dit méditerranéen, l'activité physique ou les activités sociales.

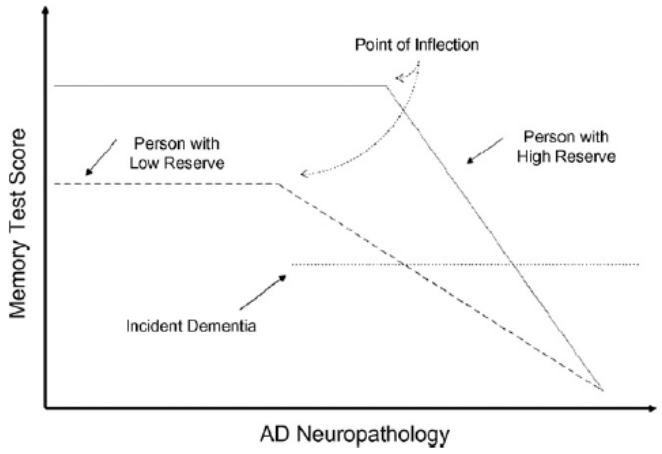
Les facteurs de risque ou de protection associés à la survenue de maladies chroniques à un âge avancé peuvent en fait agir à des périodes précoces de la vie (enfance, vie adulte ou stade pré-vieillissant) et se cumuler tout au long de celle-ci [317]. Par ailleurs, il n'est pas exclu que certains de ces facteurs auront des effets différents sur le processus pathologique de la maladie selon les périodes de la vie. Certaines études épidémiologiques suggèrent, par exemple, que souffrir d'hypertension artérielle n'aurait pas le même effet sur le risque de démences selon la période de vie où débute l'hypertension (avant ou après 65 ans). Les données de la littérature seront détaillées dans la suite de ce rapport.

Deux approches étiologiques dominent actuellement les recherches sur les facteurs de risque de la MA et du déclin des fonctions cognitives : hypothèse de la réserve cognitive et hypothèse vasculaire, ces deux hypothèses coexistant :

- Parmi les hypothèses qui pourraient expliquer la variabilité interindividuelle du vieillissement cérébral figure celle de la réserve cognitive [287] qui repose sur l'hypothèse que le cerveau cherche activement à faire face au dommage cérébral en utilisant des systèmes de traitement cognitif préexistants. Certains individus peuvent ainsi supporter une plus grande atteinte cérébrale avant de manifester des déficits fonctionnels [14].

[4] cf. Site Internet de l'Institut Pasteur de Lille : http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/index.html

Figure 2 : Hypothèse de la réserve cognitive [287]



- Hypothèse vasculaire [216]. Avec l'avancée en âge, la coexistence de pathologie neurodégénérative et cérébro-vasculaire augmente et la composante vasculaire est maintenant reconnue comme un facteur majeur de la physiopathologie du déclin cognitif et de la démence [169, 312]. Les maladies des petits vaisseaux, c'est-à-dire les processus pathologiques affectant les petites artères, les artérioles, les veinules et les capillaires du cerveau sont particulièrement impliqués [169, 234] et une charge plus élevée d'hypersignaux de la substance blanche a été associée à un risque multiplié par 2 de démence dans les études épidémiologiques [82]. Différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité centrale, diabète) ont été associés à des altérations précoces de la structure du cerveau et du métabolisme [83, 201, 229, 315, 316] et sont des facteurs de risque pour le déclin cognitif et la démence [319].

Figure 3 : Hypothèse vasculaire [216]

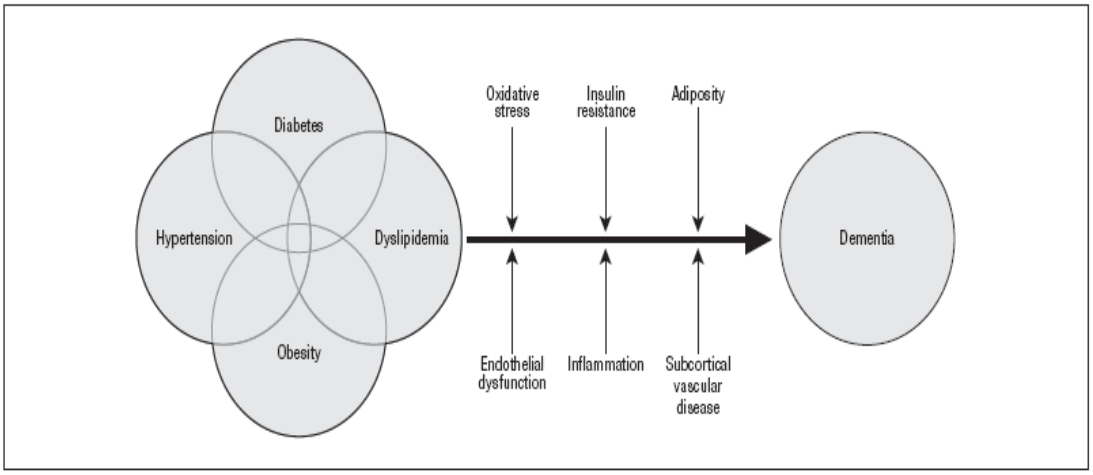


Figure. Possible mechanisms that may explain the association between vascular risk factors and an increased risk of developing dementia.

II. SURVEILLANCE DES MAMA EN FRANCE

La principale hypothèse de la diminution de la fréquence des MAMA passe par une amélioration de facteurs potentiellement modifiables, notamment le niveau d'éducation, la prise en charge des facteurs de risque vasculaires et l'amélioration globale des conditions de vie. Cette diminution peut être considérée comme une démonstration grandeur nature, en vie réelle, de l'efficacité de la prévention sur les facteurs de risque modifiables pour retarder la survenue des MAMA.

Jusque-là, les projections estimant le nombre futur de déments dans les populations prenaient uniquement en compte l'augmentation de la population à risque (liée notamment au vieillissement de la population), en considérant différents scénarios de mortalité pour estimer cette population. Mais le risque de maladie était considéré comme stable. Notre questionnement actuel est de savoir si ce risque de MAMA, à un âge donné, est réellement stable et va le rester dans le futur. Seules des données fiables sur les tendances évolutives de la fréquence des démences peuvent répondre à cette question et ainsi permettre de prédire de façon plus précise le nombre futur de déments que notre société aura à prendre en charge. Or, les dernières études montrent des tendances à la baisse de cette fréquence.

1) Généralités sur l'évolution de la fréquence des démences

Le diagnostic de démence est pluridisciplinaire du fait de la combinaison d'évaluations neuropsychologiques, d'examens neurologiques, de bilans médicaux globaux ainsi que d'examens complémentaires notamment l'imagerie cérébrale. L'évaluation des fonctions cognitives est réalisée grâce à une batterie de tests neuropsychologiques incluant le plus souvent le test global du Mini Mental State Examination (MMSE) ainsi que plusieurs autres tests cognitifs permettant d'évaluer différents domaines cognitifs. L'évaluation fonctionnelle est réalisée à l'aide d'échelles d'autonomie comme l'échelle des « Activities of Daily Living » (ADL) ou « Instrumental Activities of Daily Living » (IADL) afin d'observer le retentissement des atteintes cognitives sur la vie quotidienne. Pour autant, le diagnostic de la maladie est complexe et long à établir afin de différencier conséquences naturelles du vieillissement et troubles pathologiques. Cette difficulté de diagnostic peut en partie expliquer que cette maladie soit largement sous diagnostiquée en population avec seulement la moitié des malades identifiés [139, 195].

En théorie, les estimations de fréquence d'une maladie devraient pouvoir être obtenues via des indicateurs du système de santé. Mais pour les démences, en raison du sous diagnostic dans la population, ces indicateurs ne permettent pas d'avoir des estimations fiables. Les premières études ayant cherché à évaluer l'intérêt de l'estimation de la fréquence à partir des dossiers médicaux des patients faisaient ainsi apparaître une sous-estimation de l'ordre de 50% du nombre de malades [195]. Les estimations de prévalence et d'incidence sont donc principalement basées sur des études de cohorte en population avec dépistage systématique de la démence. Seules ces cohortes populationnelles permettent d'obtenir des indicateurs épidémiologiques fiables pour cette maladie. Le principe de ces études est de réaliser, dans un échantillon représentatif de la population (classiquement de 65 ans ou plus), des évaluations cognitives systématiques avec recherche et diagnostic actif d'une éventuelle démence. Des études transversales peuvent également être réalisées, permettant d'obtenir des données de prévalence. Néanmoins le diagnostic de démence

étant basé sur un déclin cognitif au cours du temps, les études longitudinales, avec un suivi régulier et des évaluations cognitives répétées, permettent de mieux appréhender ce déclin. Mais ces études, si elles présentent de nombreux avantages pour l'estimation des données de fréquence, sont aussi longues et difficiles à mener, et souvent confrontées au problème de sélection de l'échantillon, lié notamment aux refus de participation (refus initial ou au cours du suivi) ; les personnes refusant étant le plus souvent plus à risque que les autres d'avoir ou de développer une démence. Cette sélection de l'échantillon implique d'être prudent dans la comparaison des résultats de deux études différentes pour l'évaluation des tendances évolutives.

Notre analyse doit aussi prendre en compte une deuxième contrainte, liée au diagnostic de démence lui-même. Ce diagnostic est essentiellement clinique, basé jusque-là sur les critères DSM-IV de démence, associant des symptômes cognitifs (évalués à partir de tests neuropsychologiques) et un retentissement sur les activités de la vie quotidienne [11], la parution du DSM V étant relativement récente. En pratique clinique, ce diagnostic est souvent précisé par des examens biologiques et une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) permettant notamment d'éliminer certains diagnostics différentiels et d'objectiver l'atrophie hippocampique. En revanche, dans les études en population générale, le diagnostic est souvent uniquement clinique. Et bien que ce diagnostic soit basé sur des critères reconnus, ces critères ne sont pas opérationnels et l'appréciation des troubles cognitifs et du retentissement est laissée à l'appréciation du clinicien. Il n'y a notamment pas d'échelle standardisée, avec un seuil précisé au-dessous duquel on définirait la présence d'un trouble. Ce diagnostic peut donc varier en fonction du clinicien, de son expérience mais aussi de son "intérêt" à porter un diagnostic pour la prise en charge par exemple. Avec l'évolution de l'intérêt pour cette maladie, ce diagnostic est probablement réalisé à un stade plus précoce actuellement que dans les années 90 quand aucune stratégie de prise en charge n'était proposée et que les stades précoces des démences avaient été moins bien identifiés et définis.

a) Données internationales (hors France)

Une tendance à la diminution de la prévalence ou de l'incidence de la démence est rapportée en Europe dans plusieurs cohortes : aux Pays-Bas [271], en Suède [247], au Royaume-Uni [206], en Espagne [194] et en France [122]. Au Royaume-Uni, une comparaison de deux études menées à 18 ans d'intervalle montrait une diminution de 1,8% de la prévalence standardisée, passant ainsi de 8,3% à 6,5%, représentant 214 000 personnes démentes de moins sur une population constante de 2011 [206]. L'analyse de l'incidence sur 2 ans de suivi dans ces mêmes études montre une diminution significative de l'incidence chez les hommes [207]. Au Pays-Bas, une tendance à une diminution de l'incidence de la démence a été retrouvée, mais non significative, avec une diminution de l'incidence estimée à 25% sur 5 ans [271]. Les données disponibles en Espagne sont moins convaincantes, avec une baisse de la prévalence observée chez les hommes uniquement [194]. En Suède, la prévalence de la démence était stable entre deux générations à 14 ans d'intervalle, mais la survie des patients avec une démence augmentant, les auteurs concluent à une baisse de l'incidence [247]. D'autres études, ayant des limites méthodologiques importantes ne rapportent pas d'évolution.

Aux Etats-Unis, un article publié en 2011 faisait le point sur les tendances évolutives dans quatre études américaines [254]. Globalement il n'y avait pas de tendance à la baisse ; une seule de ces études, évaluant l'évolution sur 20 ans, montrait une diminution mais uniquement sur les dernières années du suivi et non significative sur les 20 ans. Plus récemment l'étude nationale HRS (Health and Retirement Study), retrouvait par contre une prévalence diminuée à 12 ans d'intervalle

en comparant 2 échantillons de plus de 10000 participants [175]. Les données de la cohorte Framingham mettent également en évidence une diminution significative de l'incidence de la démence [265]. Ces résultats ont été obtenus sur une population de plus de 5000 participants de 60 ans ou plus, évalués à différentes périodes sur près de trois décennies (1977-2008). Ils montrent une augmentation de l'âge moyen de survenue de démence au cours du temps et une diminution en moyenne de 20% de l'incidence de la démence par décennie sur cette période. Ce travail montre en outre que ce déclin de l'incidence serait observé spécifiquement chez les sujets ayant un haut niveau d'études. Enfin, l'étude IIDP (Indianapolis-Ibadan Dementia Project) chez des Africains-américains vivant à Indianapolis ne retrouvait aucune différence en termes de prévalence à 9 ans d'intervalle [129], mais mettait par contre en évidence une diminution de l'incidence sur cette même période [116].

Un état des lieux des différentes études publiées sur l'évolution des tendances a été réalisé dans un numéro spécial du bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) [141]. Une revue encore plus récente publiée en 2017 reprend l'ensemble des publications sur cette thématique [329]. Cette revue conclut à des données d'incidence et de prévalence stables ou à la baisse dans toutes les études, à l'exclusion d'une étude Japonaise [273]. Les données ne sont par contre pas toutes concordantes concernant les évolutions selon le sexe, certaines études montrant une baisse plutôt chez les femmes et d'autres au contraire chez les hommes. Enfin, à l'inverse des études européennes ou américaines, d'autres études, notamment en Chine ont cependant observé des tendances plutôt à la hausse, mais en partie expliquée par des limites méthodologiques [60, 330].

b) Les données françaises

En France, plusieurs études de cohorte en population sur les démences ont été menées depuis la fin des années 80. La cohorte PAQUID en Gironde et en Dordogne, ayant inclus 3777 participants en 1988-89 ; ces participants sont suivis depuis 27 ans. La cohorte des 3 Cités (Bordeaux, Dijon, Montpellier) ayant inclus 9294 participants en 1999-2000 ; ces participants sont suivis depuis 15 ans. Ces deux cohortes sont construites sur un schéma commun pour le recrutement et l'évaluation des troubles cognitifs et le diagnostic de démence.

La comparaison des données des participants de la Communauté Urbaine de Bordeaux de ces deux cohortes a permis d'étudier l'évolution de l'incidence de la démence à 10 ans d'intervalle en France, dans la population de 65 ans ou plus [122]. Dans la mesure du possible, les limites méthodologiques présentées précédemment ont été prises en compte. Ce travail met en évidence une diminution significative de l'incidence de la démence entre les années 1990 et 2000. Cette diminution n'a été observée que chez les femmes, les hommes ayant dans nos cohortes une évolution stable. Ainsi, chez les femmes, le risque de démence était diminué de 35% dans la cohorte la plus récente lorsque l'âge était pris en compte. Cette diminution passait à 23% et restait significative, quand on prenait en compte d'autres facteurs explicatifs potentiels, notamment le niveau d'éducation et des facteurs vasculaires. Ainsi, les déterminants étudiés dans ces analyses n'expliquent pas entièrement la diminution retrouvée même si le niveau d'éducation expliquait en partie cette évolution chez les femmes. Cette étude est la première à mettre en évidence une baisse uniquement chez les femmes à partir de données de cohortes populationnelles. Il est possible que les femmes, partant d'un niveau d'éducation bien inférieur à celui des hommes au début du siècle dernier, aient plus progressé que les hommes, avec ainsi un bénéfice plus important sur le recul de la démence.

Enfin, très récemment une étude française a analysé l'évolution de la prévalence de la démence dans une population rurale d'agriculteurs, en comparant la sous-population d'agriculteurs de la cohorte PAQUID (en 1988, n=595) avec ceux de l'étude AMI, cohorte spécifiquement dédiée à l'évaluation de l'état de santé de retraités agricoles en milieu rural (en 2008, n=906) [235]. Quand le diagnostic clinique de démence était analysé (diagnostic posé par les médecins de l'étude), les résultats montraient une augmentation de la prévalence en 2008 par rapport à 1988 (12,0% vs. 5,7%, p<0,001). Par contre, l'analyse d'un diagnostic algorithmique, basé sur des critères stables au cours du temps, montrait une diminution de la prévalence en 2008 (14,8%) par rapport à 1998 (23,8%, p<0,001). Dans cette population, ces résultats sont donc en faveur d'une amélioration de l'état cognitif et fonctionnel (mesuré par le diagnostic algorithmique), mais mettent bien en avant le problème de modification au cours du temps du diagnostic clinique de démence, pour lequel la frontière entre démence et non démence reste subjective.

Au total : la principale hypothèse de la diminution de la fréquence des MAMA passe par une amélioration de facteurs potentiellement modifiables, avec aux premiers rangs le niveau d'éducation et la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, notamment l'HTA, mais aussi probablement par une amélioration globale des conditions et de l'hygiène de vie, notamment l'amélioration de l'alimentation. L'observation de ces tendances à la baisse pourrait par contre être considérée comme une démonstration grandeur nature, en vie réelle, de l'efficacité de la prévention sur les facteurs de risque modifiables pour retarder la survenue des MAMA. En effet, parallèlement à cette baisse des démences le niveau d'éducation des populations étudiées s'est améliorée, la prise en charge des facteurs de risque, et notamment de l'hypertension, a été renforcée, et les conditions et l'hygiène de vie ont largement progressées dans une part des pays industrialisés.

2) Le système de surveillance en France

Une surveillance qui ne peut se limiter aux données issues du système de soins car les MAMA sont sous-diagnostiquées et répertoriées. Et un système de surveillance encore limité qui doit continuer à chercher les meilleures solutions en l'absence de données populationnelles représentatives.

Actuellement, les estimations du nombre de personnes présentant une MAMA en France sont basées sur les cohortes populationnelles de personnes âgées. Ces cohortes populationnelles se heurtent à deux problèmes majeurs :

1) d'une part les cohortes actuelles sont vieillissantes et ne permettent plus de réactualiser ces estimations ;

2) d'autre part le taux de refus de participation à ces cohortes est élevé, en France plus que dans d'autres pays notamment Nordiques, pouvant entrainer certains biais dans les estimations.

D'autres moyens pourraient être envisagés pour la surveillance de la fréquence des MAMA au niveau national. Le système actuel de surveillance des maladies chroniques ne permet pas de disposer de données fiables et pérennes sur les MAMA. Plusieurs procédures sont actuellement évaluées.

Bases de données médico-administratives (BDMA) de l'assurance-maladie

Ces BDMA incluent toutes les données de remboursement des soins des affiliés à un régime de sécurité sociale, soit environ 98% de la population française. Les données archivées depuis 2006 sont utilisables par Santé Publique France (SPF).

Ces BDMA ne contiennent pas le diagnostic de MAMA mais différentes données pouvant permettre son identification sont disponibles :

1) Les remboursements de traitements spécifiques : médicaments anticholinergiques (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) ou Mémantine ;

2) Les Affections Longue Durée (ALD) pour MAMA (maladie d'Alzheimer et autres démences, ALD 15) ;

3) Les hospitalisations pour MAMA (codes CIM-10 en diagnostic principal, relié ou associé).

En outre, les données de mortalité, concernant les causes de décès initiales et associées (codes CIM-10) peuvent également fournir des informations. Une multitude d'algorithmes possibles existe : combinaison des différents 3 critères, des codes CIM-10, utilisation des diagnostics principaux et/ou reliés ou associés, profondeur du suivi. Différents travaux permettant d'estimer la validité de ces algorithmes pour l'estimation de la fréquence des MAMA ont été réalisés par SPF [55] et d'autres sont en cours.

Comme expliqué plus haut, la principale limite de ces BDMA pour le suivi des MAMA est liée au sous-diagnostic, à la sous-déclaration et à la sous-médicalisation des MAMA dans la population générale, avec une proportion importante de MAMA n'ayant pas de recours au soin spécifique, et donc difficilement identifiable dans les BDMA. Ces BDMA ont en outre comme limites l'absence d'information socioprofessionnelle, d'information sur les comportements, et de géolocalisation précise. De plus l'évolution potentielle des critères de diagnostic et de prise en charge des MAMA rend difficile l'utilisation de ces BDMA pour l'étude des tendances temporelles. En outre les patients en EHPAD avec pharmacie à usage intérieur (environ 29% des EHPAD, mais représentant une part plus importante de résidents) [311] ne peuvent pas être repérés actuellement dans ces BDMA.

Malgré ces limites, les experts de SPF considèrent qu'il y a une assez bonne adéquation entre les estimations obtenues dans ces BDMA et des données de cohortes populationnelles avant 70 ans. Après 70 ans par contre, ces BDMA manquent de sensibilité avec une estimation plus faible de la prévalence des BDMA par rapport aux données de cohortes populationnelles.

Cependant il s'agit d'un système non validé pour une utilisation épidémiologique, fragile, pouvant être sensible aux changements de pratiques de prescription et de prise en charge. Il est difficile actuellement d'interpréter les évolutions qui peuvent être décrites avec ce système.

Banque Nationale Alzheimer (BNA)

La BNA a été mise en place dans le cadre du Plan Alzheimer 2008-2012 « pour disposer de données épidémiologiques et de données d'activité des centres spécialisés". La mesure 16 du nouveau Plan Maladies Neurodégénératives [240] vise à « pérenniser et améliorer la BNA » pour en faire « un outil épidémiologique utilisable par tous ».

La BNA a pour objectif une remontée systématique des données de tous les patients de tous les Centres mémoire (CM) / Centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR) de France. Ainsi, la population cible correspond à toutes les personnes venant consulter pour un trouble de la mémoire, avec un recueil systématique d'un corpus minimum d'information sur les MAMA (33 variables). Cette BNA vise donc un recueil systématique, exhaustif et standardisé (réalisé par des spécialistes), avec un suivi temporel, sur l'ensemble du territoire national. Elle devrait être un outil pour la surveillance des MAMA.

Néanmoins un rapport sur la BNA a été produit par Santé Publique France [56], montrant que la BNA pose des problèmes notamment :

1) de qualité des données (concernant les processus d'intégration des données dans la BNA, la qualité des documents associés à la diffusion de la base, la qualité des données recueillies) ;

2) de représentativité des patients atteints de MAMA inclus dans la BNA.

En raison de ces limites la BNA ne peut pas actuellement être utilisée pour une surveillance épidémiologique. La BNA fournit des données intéressantes pour la recherche (maladies rares) mais il est nécessaire d'améliorer la qualité de son système d'information. Il faut attendre le travail mené dans le cadre du plan MND pour pouvoir reconsidérer la place de la BNA dans le système de surveillance.

Autre source envisageable : la cohorte Constances

Constances est une cohorte généraliste pour la recherche en santé, constituée de 200 000 volontaires, de 18 à 69 ans, tirés au sort dans les bases de l'assurance maladie et consultants des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale. Après l'examen initial un suivi par auto-questionnaires annuel est réalisé ainsi qu'un nouvel examen de santé tous les 5 ans. Pour les participants de 45 ans et plus l'examen initial inclut un bilan cognitif. Enfin un chaînage au Sniiram est réalisé, permettant d'avoir accès à l'ensemble des données médico-administratives.

Cette cohorte a certes de très nombreux atouts, mais néanmoins certaines limites pour le suivi des démences, en tout cas à court terme :

1) La population est jeune, les données les plus intéressantes pour les MAMA ne seront donc disponibles que dans 5 à 10 ans, voire plus ;

2) La population est sélectionnée avec un taux d'acceptation < 7%, ce qui est un réel problème pour l'estimation des MAMA où le refus de participer est très dépendant de l'état cognitif des personnes ;

3) Les données disponibles sur l'état cognitif sont certes riches mais il n'y a pas actuellement de diagnostic systématique de démence programmé (avec un examen complémentaire par un médecin spécialiste).

Cette cohorte pourrait servir de base à long terme pour le suivi des MAMA sous réserve de développement d'outils *ad hoc*.

Actuellement une réflexion de qualité est menée par SPF pour tenter de mettre en place une surveillance épidémiologique des MAMA, essentiellement à partir des BDMA et de la BNA. La réflexion en cours peut s'appuyer sur les modalités de surveillance déployées dans d'autres pays.

Mais d'autres pistes doivent être explorées avec les professionnels de santé et du champ médico-social :

- pour les démences, quel que soit le stade, une surveillance via les médecins traitants pourrait être envisagée, soit une surveillance directe réalisée par le médecin traitant, soit une incitation de ces derniers à la participation de leurs patients à des études épidémiologiques afin de limiter les refus de participation. Mais le système français de soins primaires, avec des médecins payés à l'acte, ne favorise pas actuellement ce type de surveillance ;
- pour les démences les plus sévères, un repérage des cas par exemple à partir des coupes PATHOS qui évalue la charge en soins des résidents en EHPAD et est centralisé par les ARS devrait pouvoir être envisagé.

III. ETAT DES DONNEES SUR LES FACTEURS DE RISQUE OU PROTECTEURS

1) Facteurs pouvant être associés à l'hypothèse de la réserve cognitive

Préserver son cerveau tout au long de sa vie en favorisant tous les comportements qui sont susceptibles de développer et d'entretenir ses capacités. Même si l'on ne peut relier directement ces comportements à la survenue des lésions de la MA, certaines actions de prévention pourraient retarder l'apparition des signes cliniques de la démence. Il est aussi envisageable de repérer des groupes à risques en fonction de leur environnement

Parmi les hypothèses qui pourraient expliquer la variabilité interindividuelle du vieillissement cérébral figure celle de la réserve cérébrale ou cognitive, avec deux modèles passif et actif. La réserve cérébrale fait référence aux nombres de neurones, au volume cérébral, disponible permettant de faire face aux lésions cérébrales jusqu'à un certain seuil (modèle passif) [162, 286]. Le modèle de la réserve cognitive, modèle actif [286, 287] repose sur l'hypothèse que le cerveau cherche activement à faire face au dommage cérébral en utilisant des systèmes de traitement cognitif préexistants (utilisation d'un réseau neurocognitif donné avec plus d'intensité) ou en recrutant de nouvelles voies de traitement (modification des stratégies cognitives via l'activation d'autres régions cérébrales plus efficaces pour résoudre la tâche). Certains individus peuvent supporter une plus grande atteinte cérébrale avant de manifester des déficits fonctionnels.

Pour Yaakov Stern [287], la réserve cognitive peut prendre deux formes :

(1) la réserve neurale où les réseaux neuronaux existants sont plus efficaces ou ont une meilleure capacité, moins sensibles ou susceptibles aux perturbations que sont, par exemple, l'apparition de plaques amyloïdes ;

(2) la compensation neurale dans laquelle des réseaux cérébraux alternatifs peuvent compenser les altérations des réseaux. Cette hypothèse suggère que l'intelligence innée ou certains événements ou expériences de la vie, comme l'éducation, les activités de loisirs ou professionnelles sont sources de compétences qui protègeraient les personnes du déclin des fonctions cognitives.

Cette réserve limiterait l'expression clinique de la maladie jusqu'à un certain niveau de lésions cérébrales, limite au-delà de laquelle la réserve ne peut plus compenser. Après l'apparition des signes cliniques, le déclin serait plus rapide (cf. figure 2). Différentes études ont montré que chez les sujets ayant un haut niveau de réserve cognitive, la prévalence et l'incidence des démences sont diminuées, cette diminution pouvant correspondre à une retard/décalage dans l'apparition des signes cliniques.

Seules des caractéristiques individuelles, avec majoritairement des travaux sur niveau d'étude et socio-économique, ont été prises en compte dans la majorité des travaux sur la réserve cognitive, et alors même que ces compétences sont plus faciles à développer ou conserver si le milieu de vie à l'échelle du voisinage est favorable. Ce dernier point sera détaillé afin de documenter les connaissances actuelles sur les inégalités sociales de santé dans la survenue d'un déclin cognitif ou d'une démence.

a. Facteurs individuels : Niveau d'éducation, Quotient intellectuel, Profession, Activités intellectuelles et scores composites

Education et QI

Pour la majorité des études, c'est le niveau d'éducation qui a été considéré comme « proxy » ou indicateur de la réserve cognitive. Une méta-analyse basée sur une sélection de 69 articles [213] montre que le risque de démence (toutes causes confondues) est augmenté chez les sujets ayant un bas niveau d'étude (OR =2.61 [2.21-3.07] pour les travaux sur les cas prévalents et OR=1.88 [1.51-2.34] pour les cas incidents). Les OR diffèrent peu selon le type de démence considéré. Quelle que soit la définition adoptée pour définir bas ou haut niveau d'étude, les résultats sont relativement stables d'une étude à l'autre. Mais il semble que l'effet de l'éducation soit plus constamment retrouvé dans les pays industrialisés et que la prise en compte de l'âge, du sexe et de l'ethnie d'origine modère les associations observées [275].

En France dans l'étude PAQUID, c'est la notion de non obtention du certificat d'étude primaire qui est associé à une augmentation du risque de démence (RR=1.80) [180]. Et à l'inverse, on peut considérer qu'un haut niveau d'éducation est généralement protecteur vis à vis du risque de démence. Cet effet protecteur majeur de l'éducation sur la cognition est conforté dans une récente analyse de la littérature qui inclut tant dans des travaux sur la cognition et la démence que sur des biomarqueurs de la MA [62].

Le niveau d'éducation renforcerait les réserves cérébrales anatomiques et fonctionnelles et protègerait ainsi du risque de maladie d'Alzheimer. Un autre mécanisme de protection est possible. Les sujets qui ont un haut niveau d'études ont également un meilleur accès aux soins et contrôlent mieux les facteurs de risque vasculaire (eux-mêmes facteurs de risque de démence) [79].

Un nombre plus limité d'études qui sont principalement des cohortes suivies depuis la naissance ont porté sur les relations entre QI dans l'enfance et cognition [302]. Ces études principalement anglo-saxonnes décrivent une association entre QI bas dans l'enfance et risque de démence, la dernière parue porte sur une cohorte de naissance écossaise (1932 Scottish Mental Survey cohort) [259]. Enfin le bilinguisme dans l'enfance est aussi considéré comme un facteur pouvant contribuer à la réserve cognitive [252].

Activité professionnelle

Les résultats des études sur type d'activité professionnelle et démence sont plus hétérogènes [302]. Des études de cohorte ont montré une relation entre un bas niveau de catégorie socio-professionnelle (PCS) et de moins bonnes performances cognitives ou une augmentation du risque de démence mais ce résultat est loin d'être constamment retrouvé. On dispose aussi de travaux, encore peu nombreux, sur la nature des activités exercées dans le cadre professionnel ou les contraintes physiques, chimiques ou psychologiques auxquelles les personnes sont exposées au cours de leur vie professionnelle.

Mais quels sont les éléments dans la vie professionnelle d'un sujet qui peuvent contribuer à son vieillissement cognitif? Différentes hypothèses peuvent être proposées à partir de sa PCS :

- La PCS peut être fortement déterminée par le niveau d'éducation ;
- La PCS peut comme l'éducation être indicatrice du niveau socio-économique, niveau qui détermine l'accès aux soins et à la prévention mais aussi des comportements de santé, tous ces facteurs étant associés à de moins bonnes performances cognitives et physiques et à un risque augmenté de démence et de dépendance ;
- La PCS peut être fortement associée à des contraintes particulières dans les conditions de travail. Peu de travaux ont porté sur ces dimensions de l'activité professionnelle. Des associations entre travail posté (rotations horaires des équipes) et risque de bas niveau de performance cognitive [88, 203] ont été rapportées. La pénibilité physique est ainsi associée à des limitations d'activité après la retraite dans la cohorte Gazel [85]. Ces associations ne sont pas nécessairement des arguments en faveur de l'hypothèse de la réserve cognitive mais incitent à développer des travaux permettant de mieux comprendre les relations entre conditions de travail et déclin des fonctions cognitives.

Les expositions physiques ou chimiques au travail diffèrent selon l'activité et un rôle plus direct de ces expositions sur le fonctionnement cérébral est aussi soupçonné. Différentes expositions chimiques sont impliquées dans la survenue de maladies neurodégénératives, en raison de leur neurotoxicité à hautes doses [128]. L'association entre exposition professionnelle aux solvants organiques et fonctionnement cognitif a été documentée [29, 42, 89, 215]. L'impact des solvants sur la cognition pourrait être lié à leurs propriétés lipophiliques et hydrophiliques et à la capacité des tissus graisseux et des membranes cellulaires à les absorber [306]. Une revue systématique de 46 études transversales sur exposition aux solvants et fonctions cognitives montre des associations avec l'attention et la vitesse procédurale, mais pas la mémoire ou la vitesse motrice [215]. Les effets pourraient persister à long terme après l'arrêt des expositions [215, 260] mais une étude montrant aussi que seuls les sujets ayant le plus faible niveau d'éducation ont des performances cognitives détériorées, [261], ce qui représente un argument en faveur du rôle important joué par la réserve cognitive.

Enfin, l'effet de l'arrêt de l'activité professionnelle pour le départ en retraite fait aussi l'objet de travaux et de controverses. Une étude sur des travailleurs indépendants en France à la retraite depuis 12 ans, a montré une diminution du risque de démence pour chaque année de travail après 60 ans [95]. L'hypothèse principale est ici que les stimulations intellectuelles dans le cadre professionnel contribueraient à augmenter ou préserver la réserve cognitive, ce cadre étant de plus favorable au lien social. Une revue systématique [212] montre quant à elle avec un niveau de preuve faible que la retraite pourrait accélérer la vitesse de déclin cognitif mais les résultats diffèrent selon la complexité et les contraintes psychosociales de l'activité professionnelle. Au total, il est difficile actuellement d'émettre des conclusions quant aux relations entre âge du passage en retraite et déclin cognitif.

Activités de loisirs et lien social

Des études relativement récentes ont commencé à porter sur l'effet des activités de loisirs sur le risque de démence, avec une méta-analyse de 2006 [302] qui trouve un effet protecteur de

l'ordre de 50% dans toutes les analyses multivariées. Cette association a été décrite dans l'étude des 3 Cités [9] avec une diminution du risque de démence et de MA au terme de 4 ans de suivi chez les sujets consacrant plus de temps à des activités stimulantes intellectuellement comme les mots croisés, les jeux de cartes, la pratique d'activités artistiques, le suivi de conférences…. Ce type de résultats peut être mis en parallèle avec le message très simple que nous apporte une étude sur la mortalité de retraités américains de plus de 50 ans [39], avec une diminution de la mortalité chez les lecteurs dès 30 mn par jour, indépendamment du niveau d'éducation ou de l'état de santé.

Le rôle de l'isolement social dans le risque de démence a d'abord été abordé via le statut marital, avec dans les travaux les plus anciens une augmentation du risque chez les célibataires [138]. Une méta-analyse de 2015 portant sur 19 études longitudinales chez des sujets âgés nous permet d'illustrer les relations entre différents indicateurs de relations sociales et le risque de démence [171]. Un bas niveau de participation sociale (appartenir ou participer à des activités communautaires ou associatives (RR :1.41 (95%: 1.13–1.75)), des contacts sociaux peu fréquents (direct ou par téléphone, amis ou familles, RR: 1.57 (95% CI:1.32–1.85 et la solitude (sentiment de solitude ou insatisfaction par rapport au contacts sociaux, RR : 1.58 (95% CI: 1.19–2.09)) sont significativement associés à un risque plus élevé de démence. Les résultats sur la taille du réseau social sont discordants. Mais il faut aussi rappeler qu'un faible niveau d'engagement social peut aussi être une conséquence de la baisse de fonctionnement cognitif, mais aussi bien sûr être lié à un mauvais état de santé.

Une des difficultés pour interpréter ces résultats sur les activités de loisirs ou sociales est qu'il est possible que cette association soit surestimée dans la mesure où le déclin des fonctions cognitives qui précède le diagnostic et peut être présent plus de 10 ans avant le diagnostic. Ce déclin peut amener les personnes à réduire leurs activités. Le bas niveau d'activité peut alors être considéré comme un prodrome du syndrome démentiel. Ce biais de causalité inverse ne peut être minimisé qu'avec de très longs suivis permettant d'exclure des analyses les cas survenant en début de suivi.

Premiers éléments sur réserve cognitive et biomarqueurs

De nombreux travaux sont actuellement menés sur la place des biomarqueurs dans le diagnostic préclinique de la MA tant en imagerie cérébrale (atrophie de l'hippocampe, hypo métabolisme temporo-pariétal, dépôts amyloïdes corticaux) qu'à partir de dosages des protéines amyloïdes et tau dans le liquide céphalo-rachidien [93, 211]. Mais les travaux sur l'association entre facteurs de risque des démences et la présence des biomarqueurs sont encore peu nombreux [24]. Une part des études de neuro-imagerie chez les patients atteints de MA documentent l'idée que les facteurs de style de vie peuvent protéger contre l'expression clinique de la MA plutôt que d'influencer les processus neuropathologiques d'où l'hypothèse selon laquelle les facteurs de style de vie agissent comme modérateurs entre la pathologie MA et la cognition, via des mécanismes compensatoires indirects. Mais si certains travaux en neuro-imagerie sont en accord avec cette vision compensatoire de la réserve cognitive, d'autres ont révélé de nouveaux indices sur les mécanismes neuronaux sous-jacents des effets bénéfiques des facteurs de style de vie sur cerveau. Ils suggèrent des effets directs du mode de vie sur les processus neuropathologiques de la MA. C'est un domaine où les recherches à venir sont très attendues.

b. Autres facteurs d'environnement social et économique : contexte de vie.

En raison de l'absence d'informations individuelles, la diffusion des techniques de géolocalisation a popularisé l'utilisation, en épidémiologie, de proxys territoriaux à une échelle fine (le plus souvent infra-communale, au lieu de résidence des personnes) tels que le niveau socio-économique du quartier, le taux de chômage, etc. En épidémiologie sociale et environnementale se sont développées des méthodes d'analyse dites « contextuelles » dont l'objectif est de modéliser à la fois des caractéristiques individuelles et des caractéristiques de l'environnement des personnes en distinguant les effets de composition (la somme des effets individuels) des effets authentiquement contextuels. Les caractéristiques de l'environnement ne sont alors plus envisagées comme des proxys par défaut de caractéristiques individuelles mais comme d'authentiques facteurs d'exposition collectifs susceptibles d'agir simultanément sur la santé des habitants. Il peut s'agir de facteurs physiques (bruit, pollution, etc.) [65] mais aussi de facteurs liés aux environnements de vie (densité de services, type d'urbanisation, etc.) ou encore de facteurs psychosociaux (« stresseurs » sociaux ou encore normes sociales : dans ce dernier cas, le niveau de pauvreté d'un quartier ou sa composition sociale ne sont plus considérés comme un proxy des caractéristiques des individus mais comme une caractéristique environnementale qui, en elle-même, peut avoir une influence, quelle que soit par ailleurs la situation socioéconomique individuelle de la personne).

Les publications sur des données transversales [328] montrent que des conditions défavorables dans l'environnement communautaire sont associées globalement à de moins bonnes fonctions cognitives, après ajustement sur les données individuelles, sans que l'on puisse isoler spécifiquement des domaines cognitifs, ou des périodes critiques dans la vie. Ces études transversales utilisent des indicateurs permettant d'évaluer la défavorisation, la disponibilité de ressources communautaires qui promeuvent des activités bénéfiques pour la santé, comme l'activité physique. Les données longitudinales sur le déclin cognitif sont limitées en nombre avec des résultats contradictoires Les premiers résultats significatifs sur la démence sont issus de l'étude des 3 Cités [179], montrant que vivre dans un quartier défavorisé est associé à un risque plus élevé de démence chez les femmes, indépendamment des caractéristiques socio-économiques et des facteurs de risques « classiques » déjà identifiés. Cette interaction genre et environnement nécessite des investigations plus poussées mais ouvre déjà de nouvelles opportunités de prévention au niveau de la communauté dans un contexte où il est encore difficile de proposer et de rendre efficientes des mesures de prévention au niveau de l'individu.

Plusieurs études montrent l'impact du niveau socioéconomique des personnes sur la survenue des MAMA, et sur la mortalité dans ce contexte [305]. Un bas niveau socioéconomique est en effet associé à une augmentation de la morbi-mortalité de manière générale [41, 77, 320]. Les voies par lesquelles ces caractéristiques affectent le pronostic sont évidemment multifactorielles: par exemple, les personnes de bas niveau socioéconomique ont un moindre accès et recours aux soins et sont plus souvent concernées par des comportements à risque (tabagisme, moins d'activité physique, déséquilibre alimentaire...). Ces constats ayant pour conséquences un plus haut niveau de risque et la survenue plus fréquente de pathologies [3, 6, 289]. Il a été démontré que la prévalence et l'incidence des MAMA sont plus élevées chez les personnes appartenant aux catégories socioéconomiques les plus faibles [118, 180, 242, 246, 266]. Bien que les proxy les plus fréquemment utilisés (tels que le niveau d'éducation [54, 301], le statut face à l'emploi [301], le lien social, le niveau de revenus et parfois des indicateurs composites [64] ne soient pas tous le reflet exact de la position

sociale du patient lors du diagnostic de MAMA (niveau d'éducation chez la personne âgée par exemple), l'ensemble des études tend à montrer une importante association péjorative entre le fait d'appartenir à une catégorie socioprofessionnelle basse et la survenue d'une MAMA.

L'étude de Van de Vorst et al [305] va un peu plus loin et montre que ce gradient social se constate également pour la mortalité à 5 ans. En effet, le taux de mortalité à 5 ans des hommes après consultation en hôpital de jour pour un motif de MAMA est de 74% pour les patients appartenant au groupe dont les niveaux de revenus sont dans le tertile inférieur contre 57% pour ceux appartenant au groupe dont les niveaux de revenus sont dans le tertile le plus élevé. Pour les femmes, ces taux sont respectivement de 60% et 50%. Ces taux sont encore plus importants suite à une hospitalisation.

Evidemment, l'importance du non recours et/ou du non accès aux soins des personnes les plus socialement vulnérables est un frein à la mise en place de mesures diagnostiques mais encore plus de mesures préventives. En effet, les soins de prévention sont les derniers soins discutés avec les patients et l'existence d'un important gradient social relativement aux soins de prévention n'est plus à démontrer.

Il s'agit donc en plus des facteurs de risque classiquement décrits dans la survenue de ces pathologies, de sensibiliser les soignants (et les patients ?) sur ces questions afin de mieux cerner les personnes les plus à risque afin qu'elles soient la cible privilégiée des actions de prévention.

2) Nutrition et risque de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées

Les travaux scientifiques disponibles, notamment les études épidémiologiques (cohortes, essais d'intervention contrôlés, méta-analyses) et la prise en compte de la plausibilité biologique suggèrent avec un niveau de preuve suffisant que la nutrition (alimentation et activité physique) est susceptible de jouer un rôle protecteur vis-à-vis du déclin cognitif et des MAMA. Le niveau de preuve est cependant variable selon les différents facteurs nutritionnels. Il est particulièrement fort pour le régime de type Méditerranéen (qui correspond d'une façon globale aux recommandations nutritionnelles générales de santé publique), les aliments riches en Acides gras polyinsaturés AGPI n-3 et l'activité physique. Ces facteurs nutritionnels (comme ceux avec un niveau de preuve plus faible) sont des facteurs qui sont reconnus comme des déterminants majeurs des maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité…). Il apparaît souhaitable de souligner dans ces recommandations visant à la prévention des maladies chroniques qu'elles peuvent être efficaces également en ce qui concerne la cognition et le risque de maladie d'Alzheimer.

La nutrition (intégrant l'alimentation et l'activité physique) est considérée comme un déterminant majeur de la santé d'autant plus intéressant, en termes de santé publique, qu'il s'agit d'un facteur modifiable et donc un levier pour la prévention. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont permis d'identifier des facteurs de risque ou de protection liés à la nutrition intervenant dans le déterminisme de nombreuses maladies chroniques : cancers, maladies cardiovasculaire, diabète, obésité,…. Sur la base des données scientifiques disponibles, et compte-tenu des niveaux de preuves, ont été établies des recommandations de santé publique

servant de base à la mise en place de politiques nutritionnelles dans le monde comme le Programme National Nutrition Santé (PNNS)[5] actuellement en cours en France depuis 2001.

Depuis deux décennies, un intérêt croissant a été porté au rôle possible des facteurs nutritionnels dans le déclin cognitif et le risque de maladies d'Alzheimer et maladies apparentées. En effet, comme pour les autres maladies chroniques, mieux comprendre l'impact de la nutrition apparaît comme une approche prometteuse susceptible de fournir des moyens de prévenir, ralentir ou stopper la progression de ces pathologies.

La conférence de consensus organisée par le NIH (National Institute of Health) en 2010 a débouché sur la publication d'une revue systématique [80] concluant qu'à côté du diabète, de l'hyperlipidémie et du tabac, certains facteurs nutritionnels (l'alimentation méditerranéenne, les apports en acide folique, de faibles quantités d'alcool et l'activité physique) pouvaient être associés à une réduction de risque. Cependant le rapport insiste sur le fait que la qualité du niveau de preuve est faible pour les associations retrouvées. Les preuves les plus convaincantes concernaient les acides gras n-3 à longues chaînes et le poisson. Mais depuis 2010, de nouveaux travaux ont été publiés et de nouvelles revues scientifiques, notamment reprenant les données épidémiologiques, ont été publiées [18, 19, 102, 262, 292].

a) Etat des lieux en 2017 du niveau de preuve concernant le rôle des facteurs alimentaires

Dans ce chapitre, nous passons en revue les hypothèses mécanistiques et les travaux épidémiologiques concernant les facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir dans la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer ou dans le ralentissement du déclin cognitif : facteurs spécifiques ou globaux.

Facteurs nutritionnels spécifiques

1 Rôle des omégas 3 et du poisson

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI-LC n-3), EPA et DHA, interviennent directement dans la stabilité des membranes cellulaires, la fluidité membranaire et les connexions synaptiques, et indirectement sur l'inflammation et la santé vasculaire. Ils sont très susceptibles à l'oxydation par les radicaux libres. Par leurs modes d'actions, ils sont susceptibles d'intervenir sur les structures et les fonctions cérébrales.

De nombreuses études épidémiologiques d'observation ont mis en évidence une association entre les apports alimentaires de poissons (sources importantes d'AGPI-LC n-3) et/ou d'AGPI-LC n-3, mesurés via des enquêtes alimentaires et/ou des biomarqueurs sanguins, et un risque moindre de démences, y compris la maladie d'Alzheimer [43].

Compte-tenu des hypothèses fortes existantes concernant le rôle des d'AGPI-LC n-3, et la possibilité de les administrer sous forme de supplément, des essais contrôlés randomisés permettant de tester leur impact *versus* un placebo ont été développés ces dernières années avec une volonté de mettre en évidence un lien de causalité. Cependant les différentes études d'intervention utilisant des suppléments d'AGPI-LC n-3 n'ont pas abouti à des résultats cohérents :

[5] http://www.mangerbouger.fr/PNNS

- l'analyse Cochrane coordonnée par Sydenham [293], incluant 3 essais d'intervention contrôlés et randomisés impliquant 4 080 sujets non déments (avec une durée médiane de suivi de 6 ans) conclue à une absence d'effet de la supplémentation sur le fonctionnement cognitif ;
- une méta-analyse publiée par Lehert en 2015 [178] (portant sur les mêmes études incluses dans l'analyse Cochrane) aboutit aux mêmes conclusions d'absence d'effet ;
- un essai d'intervention randomisé en double aveugle, développée en France, l'étude SUFOLOM3 portant sur 3000 patients ayant un antécédent de maladies cardiovasculaires suivis pendant 5 ans n'a pas non plus retrouvé d'effet d'une supplémentation en oméga 3 et/ou en vitamines du groupe B sur le fonctionnement cognitif par rapport aux sujets recevant un placebo [17] ;
- dans l'étude multicentrique MAPT [20] testant 3 interventions, soit la prise quotidienne d'un traitement à base d'acides gras oméga-3, soit la pratique d'exercices de stimulation de la mémoire, d'activité physique associés à des recommandations nutritionnelles (« intervention multidomaine »), soit l'association des deux mesures précédente. L'étude a été réalisée chez 1680 sujets de plus de 70 ans avec déclin de la mémoire. Après 3 ans d'intervention et de suivi, un effet positif de l'intervention « multidomaines » a été observé mais la supplémentation en oméga 3 n'a strictement aucun effet.

Au total, globalement les essais d'intervention ne retrouvent pas d'effet positif d'une supplémentation spécifique en AGPI n-3, à la différence des études d'observation analysées par Beydoun [43] dans une méta-analyse/revue systématique, mettant en évidence une réduction du risque de maladie d'Alzheimer de 33% (0,47-0,96) chez les grands consommateurs d'omégas 3 apportés par l'alimentation. L'ensemble des résultats des travaux épidémiologiques plaide plus pour l'intérêt des aliments riches en AGPI n-3 que la supplémentation spécifique en ce nutriment (qui ne semble pas avoir d'impact).

2 Rôle des vitamines et minéraux antioxydants

Les antioxydants ont un rôle protecteur contre les effets des radicaux libres en particulier au niveau des membranes neuronales. Ils pourraient donc avoir un effet positif contre le stress oxydatif qui est impliqué dans la neuro-dégénération et la mort neuronale intervenant dans la maladie d'Alzheimer [204]. Certaines études prospectives de cohorte ont mis en évidence une association entre les apports alimentaires en vitamine E et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer [308]. Cependant les essais d'intervention avec la vitamine E n'ont pas confirmé cette association (même si des questions méthodologiques des études d'intervention se posent en termes de doses utilisées, de durées d'intervention, de choix de populations…). Les travaux sur les relations entre les démences et les autres nutriments antioxydants (vitamine C, zinc, sélénium, polyphénols…) n'ont pas permis d'aboutir à des conclusions consistantes [308].

3 Rôle des vitamines du groupe B

Les folates (vitamine B9), la vitamine B6 et la vitamine B12 interviennent dans le métabolisme de l'homocystéine, un acide aminé dont le taux circulant a été retrouvé dans de nombreuses études d'observation associé au risque de démence [308]

Une méta-analyse portant sur 35 cohortes impliquant 14235 sujets, retrouve dans 7 des 21 études considérées comme de bonne qualité sur un plan méthodologique, une association entre les apports en vitamine du groupe B et le risque de démence [229]. Une autre méta-analyse [109] portant quant-à-elle sur 19 essais d'intervention (réalisés chez des sujets avec ou sans désordres cognitifs et utilisant comme critère majeur, les fonctions cognitives) ne retrouve pas d'effet global des vitamines du groupe B. Ces données sont cohérentes avec une autre large méta-analyse réalisée par Clarke en 2014 [70]. Cependant, de nouveaux travaux utilisant comme critères de jugement des IRM cérébraux montrent un effet bénéfique des vitamines du groupe B sur l'atrophie cérébrale [308]. L'étude VITACOG a montré, chez 271 sujets âgés présentant un déclin cognitif léger, qu'une supplémentation en vitamine du groupe B pendant 24 mois s'accompagnait d'une réduction de 30% du taux d'atrophie cérébrale, même si aucun effet n'a été retrouvé sur les autres critères de jugement cliniques prédéfinis [282].

Le rôle des vitamines du groupe B semble complexe et la mise en évidence de son lien avec le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer semble être très dépendante du critère de jugement utilisé (critère intermédiaire ou pathologie).

4 Rôle de la vitamine D

La vitamine D, ou calciférol, est une vitamine liposoluble. Elle intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore et joue un rôle essentiel dans la minéralisation des os. Mais de nombreux autres tissus expriment des récepteurs de la vitamine D ; elle pourrait donc jouer d'autres rôles, non phosphocalciques, qui restent encore à préciser. Un effet bénéfique de la vitamine D a ainsi été évoqué dans de nombreuses maladies. La vitamine D a deux origines : l'alimentation (quelques aliments en contiennent naturellement) et une synthèse au niveau de la peau à partir d'une provitamine, sous l'effet de l'exposition au rayonnement solaire. Pour devenir active, la vitamine D doit ensuite subir deux hydroxylations : d'abord dans le foie puis dans le rein.

La prévalence du déficit en vitamine D varie selon la définition retenue, mais l'insuffisance en vitamine D semble largement répandue dans le monde [133]. En France, dans l'enquête Nationale Nutrition Santé (ENNS) 2006-2007, si la prévalence des déficiences sévères (inférieur à 12,5 nmol/L) était quasi nulle, les déficiences modérées et les déficits (inférieur à 50 nmol/L) atteignent environ 40% chez les 18-74 ans. Mais cette prévalence est encore plus élevée en population âgée. Ainsi dans l'étude française des 3 Cités, dans un échantillon de 65 ans et plus, 24% présentaient une déficience modérée (12,5 -25 nmol/L) et 60% un déficit (25 - 50 nmol/L) [104].

Des études expérimentales ont suggéré que l'hypovitaminose D pourrait intervenir dans les processus neurodégénératifs en jeu dans la maladie d'Alzheimer. Des études cas-témoins ont en outre montré des taux plus faibles de vitamine D chez des sujets Alzheimer par rapport à des témoins [21, 31] et des études longitudinales ont mis en évidence qu'un taux plus bas de vitamine D était associé à un déclin cognitif plus important au cours du temps, même si des résultats divergents existent ; ces résultats différents pourraient être expliqués par des différences selon le sexe, le niveau d'éducation et le domaine cognitif exploré.

Un risque augmenté de démence et de MA a également été mis en évidence dans des études longitudinales avec des risques chez les personnes ayant des taux inférieurs à 50 nmol/L multipliés par 1,2 pour la démence toutes causes et par 1,6 pour la maladie d'Alzheimer [4, 190, 276]. Mais là

encore toutes les études ne retrouvent pas cette association [160, 168, 270]. Il faut cependant noter que ces études ont pour la plupart des limites, notamment l'absence de prise en compte de certains facteurs de confusion potentiels comme l'Apolipoprotéine E4 et la qualité du régime alimentaire. En France, les résultats de l'étude des 3 Cités montraient une augmentation significative du risque de MA (RR=2,85) et de démence toutes causes (RR=2,1) chez les participants ayant initialement des taux inférieurs à 25 nmol/L de vitamine D. Ces risques étaient également augmentés de la même façon chez les participants ayant des taux entre 25 et 50 nmol/L [104].

Un essai randomisé de supplémentation est actuellement en cours sur plus de 3000 personnes de 60 ans et plus aux Etats-Unis, avec une supplémentation en vitamine D et oméga 3, afin d'évaluer l'efficacité sur la cognition sur un suivi de 5 ans ; cet essai devrait finir fin 2017.

5 Rôle de l'alcool

Les résultats des travaux portant sur l'impact de l'alcool en termes de prévention ou de risque vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer sont contradictoires. Une revue systématique de la littérature publiée en 2012 [164] analysant les études publiées sur la période de 1971 à 2011 et les mécanismes potentiels d'action met en évidence que les résultats des travaux sur les avantages et les risques de la consommation d'alcool sur la connaissance doivent être interprétés avec une grande prudence.

La méta-analyse réalisée en 2013 par Piazza-Gardner [238] retrouve sept études suggérant que l'alcool diminue le risque de MA, trois suggérant un risque accru et neuf n'observant aucun impact. La plupart de ces études présentent des limitations méthodologiques, tant dans l'évaluation du niveau individuel de la consommation d'alcool que du diagnostic de la MA. Bien évidemment, il n'existe pas d'étude d'intervention dans ce domaine, pour des raisons évidentes d'éthique.

En l'absence de preuves scientifiques réelles d'un bénéfice de la consommation d'alcool, même à des doses modérées, sur la cognition et la maladie d'Alzheimer, et compte-tenu de la dangerosité démontrée de l'alcool (même à faible dose) notamment en terme de risque de cancer [263], il n'est pas envisageable de recommander une consommation d'alcool dans le cadre de la prévention de la maladie d'Alzheimer.

6 Rôle d'autres facteurs nutritionnels

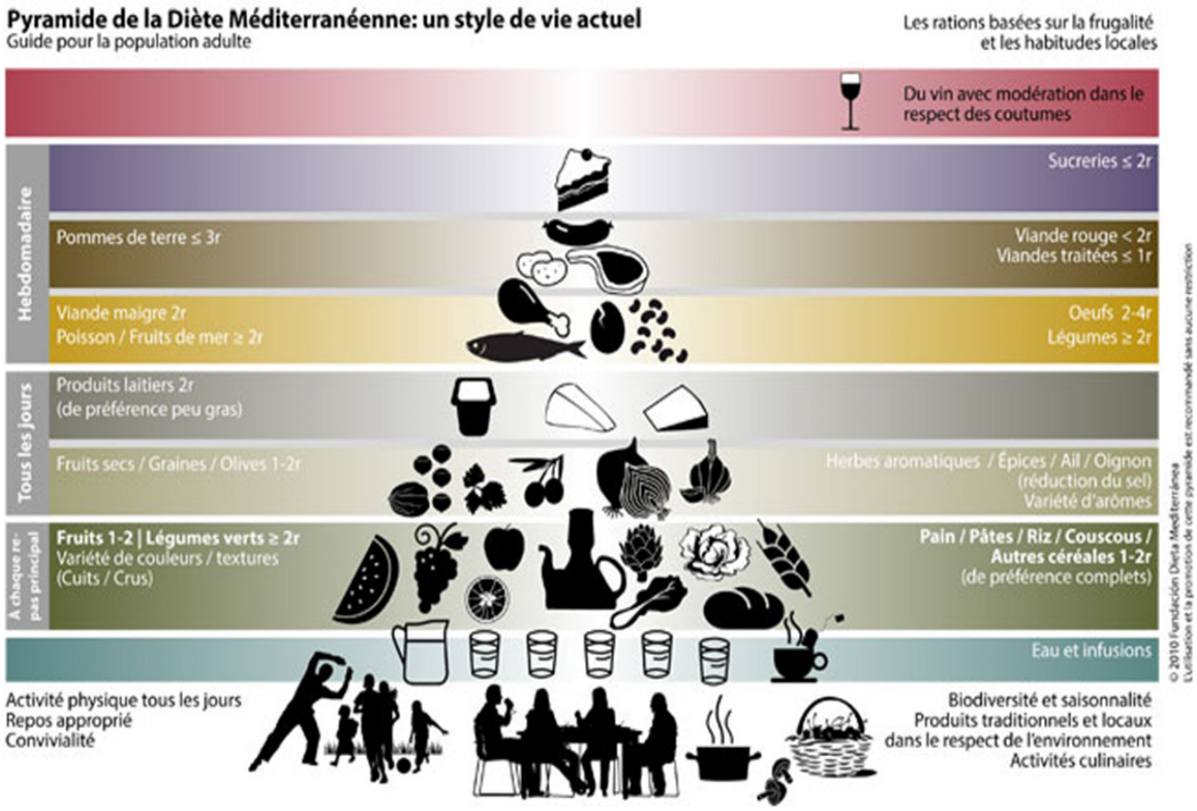
D'autres facteurs nutritionnels sont susceptibles, de par leurs mécanismes d'action (inflammation, stress oxydatif…), d'intervenir sur les processus de neuro-dégénération et de jouer un rôle dans la protection (ou le risque) de maladie d'Alzheimer : restriction calorique, caféine, contaminants, … Cependant, le niveau de preuve pour ces facteurs est encore trop peu convaincant (faible nombre des études prospectives, absence d'essais contrôlés randomisés, lacunes et hétérogénéité méthodologique des travaux existants…) pour aboutir à des recommandations spécifiques.

Régime alimentaires globaux

Une autre approche de grand intérêt en nutrition de santé publique consiste à s'intéresser, non pas à des facteurs nutritionnels spécifiques mais à des modèles globaux de consommation

alimentaire. Une des pistes la plus convaincante par rapport au déclin cognitif et à la maladie d'Alzheimer semble être le « régime méditerranéen » (Figure 4).

Figure 4 : Pyramide de la diète méditerranéenne



Il existe une forte plausibilité biologique lié à l'identification de de nombreux mécanismes biologiques sous-jacents.

Figure 5 : Fonctions cérébrales et composants/nutriments de la diète méditerranéenne

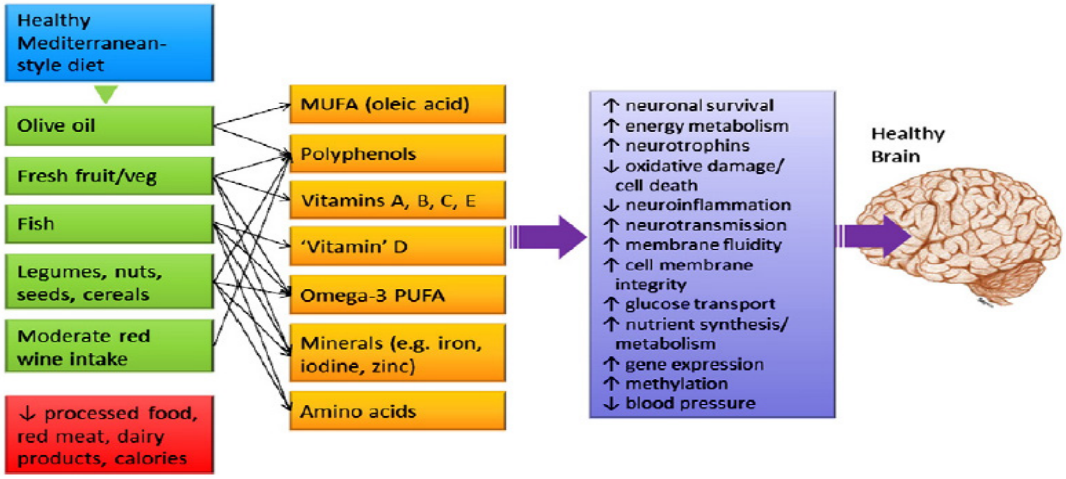


Fig. 1. Overview of links between Mediterranean-style diet and healthy brain function via plant compounds/nutrients.

Sur le plan épidémiologique, il existe de nombreuses études prospectives d'observation retrouvant un lien entre le fait d'avoir une alimentation de type méditerranéenne et le moindre risque de démence et de maladie d'Alzheimer ou de meilleures performances cognitive. Une méta-analyse de ces études longitudinales [245] a mis en évidence une réduction de 28 % du risque d'événement cognitif chez les sujets ayant une consommation alimentaire de type méditerranéenne.

Une revue récente de la littérature [237] intégrant 32 études épidémiologiques, dont 5 essais contrôlés randomisés et 27 cohortes prospectives, met en évidence, malgré l'hétérogénéité de la qualité des études, une amélioration de la fonction cognitive ou une diminution du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer en lien avec une alimentation méditerranéenne. A noter une absence d'efficacité suggérée chez les porteurs APOE e4 et une potentielle modulation par les niveaux d'éducation et socio-économique des individus (réserve cognitive).

Un essai randomisé contrôlé de grande taille (Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)) réalisé en Espagne a montré clairement un ralentissement du déclin cognitif chez les sujets ayant un régime méditerranéen. PREDIMED est un essai randomisé qui a comparé 3 groupes : 2 groupes bénéficiant d'un régime méditerranéen supplémenté soit en huile d'olive soit avec des fruits oléagineux et un groupe contrôle auquel il était conseillé de réduire les apports lipidiques. PREDIMED a montré une réduction de 30 % des événements cardiovasculaires [99]. Une sous-étude a inclus 447 sujets sans déficit cognitif âgés en moyenne de 67 ans [303] ; 334 d'entre eux ont bénéficié d'une évaluation cognitive à leur entrée dans l'étude et à la fin de l'étude; le suivi moyen a été de 4 ans. Dans les groupes régime méditerranéen, les scores composites établis à l'aide d'une batterie de tests psychologiques n'ont pas varié alors qu'ils se sont significativement dégradés dans le groupe contrôle.

Au total, les résultats des essais randomisés portant sur les effets du régime méditerranéen sont plutôt cohérents mais ils portent surtout sur la réduction du déclin cognitif sans démontrer si cette réduction génère un réel impact sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

Par ailleurs, un régime spécifique pour la prévention de la démence – le Score Mind –a été développé et testé par rapport au régime méditerranéen [219] chez 923 participants de 58 à 98 ans suivis pendant 5 ans. Cette étude comparative n'a pas montré de résultats supérieurs du régime Mind à ceux du régime méditerranéen.

b) Etat des lieux en 2017 du niveau de preuve concernant le rôle de l'activité physique

Il est notoirement reconnu que l'activité physique est susceptible d'agir sur des mécanismes cellulaires pouvant impacter le risque ou la protection vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. L'activité physique agit sur les défenses anti-oxydantes, la production de facteurs neuro-trophiques, la production de facteurs trophiques-vasculaires, le processus d'autophagie, la neuro-genèse au niveau de l'hippocampe, la plasticité neuronale, etc.

Les effets favorables de l'activité physique (AP) sur le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer ont d'ailleurs été reconnus par de nombreux comités d'experts depuis de nombreuses années [80, 147]. Ils ont été confirmés par de nombreuses études récentes. Selon une méta-analyse [130], incluant 16 études (164 000 sujets), la pratique régulière d'une activité physique réduit le risque de démence de 28 % et le risque de maladie d'Alzheimer de 45 %. Une autre méta-analyse

[34] intégrant, en dehors des études prospectives traitées dans la précédente, des études d'intervention, suggère que 13 % des cas de maladies d'Alzheimer peuvent être considérées comme attribuables à l'inactivité. De la même façon la méta-analyse conduite par Sofi [283] regroupant 15 études suggère qu'une activité physique élevée ou modérée réduit le risque de déclin cognitif respectivement de 38 % et 35 %.

Plus récemment, une nouvelle méta-analyse publiée en 2017 [126] intégrant 45 études prospectives avec un suivi de plus de 12 mois (concernant 117 410 sujets avec un suivi maximum de 28 ans), utilisant des modèles différents d'analyse, a mis en évidence qu'une activité physique élevée réduit de 21 % le risque de démence (tous types confondus), de 38 %, le risque de maladie d'Alzheimer et de 33 % le risque de déclin cognitif (mais sans effet protecteur spécifique sur les démences vasculaires). Une activité physique moyenne est également efficace et réduit respectivement les risques de 24 %, 29 % et 26 %.

Au total, toutes les études de cohortes confirment que les sujets qui pratiquent une activité physique modérée ou élevée sont protégés à raison d'environ 30 % par rapport à ceux qui n'en pratiquent que très peu.

Si les résultats des études prospectives sont cohérents, les études interventionnelles menées auprès de patients présentant ou non des signes d'altération cognitive ne démontrent pas d'effets probants de l'activité physique mais soulèvent de nombreux problèmes méthodologiques. Les quelques essais d'intervention disponibles utilisant diverses méthodes de pratique de l'activité physique [16, 142, 167, 176, 191, 222] et qui ont montré un effet significatif sur différents critères de mesure de la cognition dans des groupes de sujets âgés avec ou sans facteurs de risque spécifiques de la maladie d'Alzheimer présentent des limitations méthodologiques. D'autres études portant sur des échantillons de petite taille, avec de courtes durées d'intervention, n'ont pas trouvé d'effets bénéfiques de l'activité physique sur la cognition [202, 228, 291]. Mais il est difficile d'interpréter ces résultats compte-tenu que les articles ne précisent pas toujours le degré d'altération cognitive des sujets, leur capacité d'adhésion au programme ainsi que la qualification des personnels chargés de leur prise en charge.

Au total, même si les résultats des études d'intervention ne sont pas concluants, la convergence des études prospectives permet de considérer que l'activité physique régulière constitue un facteur de la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer et des démences associées.

3) Diabète

Le diabète est une pathologie fréquente dont la prévalence progresse. Il est identifié comme un facteur de risque de démences et fait partie systématiquement de la liste des FR modifiables de la littérature. Actuellement les troubles cognitifs sont sous-estimés cliniquement chez les diabétiques

En France comme dans le monde, la prévalence du diabète progresse régulièrement depuis plusieurs années. Cette augmentation est liée à plusieurs facteurs, combinant un meilleur dépistage de cette pathologie, un vieillissement de la population et un allongement de l'espérance de vie des personnes diabétiques. Ainsi, en 2012 en France la prévalence du diabète traité était de 4,6%, soit environ 3 millions de personnes, avec un taux de croissance moyen annuel de 2,5% sur la période

2010-2012 **(**BEH, 2014**)** [6]. Mais surtout cette prévalence augmente avec l'âge ; ainsi environ la moitié des diabétiques a plus de 75 ans et les 75-79 ont la prévalence la plus élevée, avec plus de 19% des hommes et près de 14% des femmes. Dans cette population âgée on observe une augmentation de l'incidence, avec des diabètes d'apparition relativement récente.

Ces diabétiques âgés vivant plus longtemps qu'avant avec leur diabète on voit de plus en plus apparaitre de nouvelles complications, et notamment des troubles cognitifs [76]. Le diabète a été mis en évidence comme un facteur de risque de déclin cognitif et de MAMA dans de nombreuses études observationnelles, multipliant le risque de survenue d'une MAMA par 1,5 à 2. Ainsi, en 2006, une revue de la littérature répertoriant les études ayant évalué les relations entre diabète et démence, 7 études sur 10 mettaient en évidence une augmentation du risque de démence, 8 sur 13 une augmentation du risque de MA et 6 sur 9 une augmentation du risque de démence vasculaire [44]. En France des travaux menés dans la cohorte des 3 Cités sur le suivi à 4 ans de la cohorte montraient également un risque augmenté de démence toutes causes (RR=1,58, p=0.03)[7]. Des analyses sur un suivi plus long de la cohorte 3C retrouvent une augmentation du risque de démence toutes causes encore plus importante (RR=1,8, p<0.001). D'autres revues de la littérature ont depuis été publiées, allant toutes dans le sens d'une majoration du risque de démence chez les diabétiques [68, 125, 182, 198, 243]. Les risques relatifs de démence retrouvés dans ces études vont de 1,5 à 1,7 pour les démences toutes causes, et sont supérieurs à 2 pour les démences de type vasculaire. Le diabète et le pré-diabète a ainsi été reconnu comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer dans la revue du Lancet Neurology répertoriant les facteurs associés à cette maladie [319] et est considéré comme l'un des 7 facteurs de risque potentiellement modifiables par certains auteurs [225].

Les mécanismes expliquant l'augmentation de risque de troubles cognitifs et de MAMA liée au diabète sont probablement multiples et intriqués. On peut citer de façon non exhaustive des mécanismes vasculaires et notamment microvasculaires, inflammatoires, oxydatifs, ou des mécanismes agissant directement sur les dépôts d'amyloïdes ; ces différents mécanismes sont notamment liés à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinisme [44, 117]. Mais d'autres mécanismes interviennent aussi et notamment les facteurs vasculaires associés, la présence d'hypoglycémies répétées, la symptomatologie dépressive associée, des toxicités potentielles liées aux traitements et une possible dysrégulation centrale de l'axe hypothalamo-hypophysaire. [44, 288]. L'hippocampe, structure très impliquée dans les MAMA, semble notamment particulièrement sensible aux hypoglycémies et certains travaux ont mis en évidence des liens entre hypoglycémies graves et troubles cognitifs, avec des relations à double sens [26].

Même les altérations au stade de pré-diabète semblent avoir des conséquences, avec des travaux montrant un risque augmenté de démence lié à l'hyperglycémie même chez des non diabétiques [73].

Le pré-diabète et le diabète semblent donc augmenter le risque de troubles cognitifs et de démence. Mais l'apparition de ces troubles cognitifs chez des patients diabétiques peut aussi faire rentrer le patient dans un cercle vicieux, ces troubles entraînant une mauvaise gestion du traitement

---

[6] Numéro spécial n°30-31 du Bulletin épidémiologique Hebdomadaire publié à l'occasion de la journée mondiale du diabète du 14 novembre 2014, accessible sur le site de santé publique France : http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2014/30-31/index.html

[7] Raffaitin C et al. (2009). Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study.*Diabetes Care.* 32:169-174. doi: 10.2337.

antidiabétique pouvant aggraver les conséquences d'un diabète. Ainsi, sur le plan clinique la prise en compte des capacités cognitives d'un patient diabétique semble indispensable afin de s'assurer d'une bonne adhésion au traitement et de limiter ainsi les complications et l'aggravation des troubles cognitifs [49]. Les données de la cohorte Gerodiab en France montrent que ces troubles cognitifs sont sous-estimés chez les diabétiques [92]. Une des raisons est que le suivi d'un diabétique nécessite la réalisation de plusieurs examens, à faire durant le temps de la consultation, laissant peu de place à l'évaluation des troubles cognitifs.

4) Hypertension artérielle

L'HTA est un des facteurs de risque vasculaires le plus étudié dans la survenue des MAMA, plus spécifiquement quand elle est présente en middle-age. L'intérêt de sa prise en charge (qui est certain pour d'autres pathologies comme les AVC) et du contrôle tensionnel doit être confirmé par les essais en cours

Des mécanismes additifs existent, avec une sommation des deux types de lésions, dégénératives et vasculaires, favorisant la survenue d'une démence. Mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués, via l'hypoxie jouant sur l'expression de BACE notamment [290] ou via des altérations de la barrière hémato-encéphalique {27], favorisant l'agrégation de plaques amyloïdes.

L'HTA est un des facteurs de risque vasculaires le plus étudié dans la survenue des MAMA. De nombreuses études d'observation ont mis en évidence une association entre pression artérielle et déclin cognitif et/ou démence [96]. Les études soulignent en outre l'importance de l'HTA notamment au "middle-age" (avant 65 ans), le niveau de pression artérielle pouvant ensuite diminuer dans les années précédant le début d'une MAMA, en relation avec la physiopathologie de la MAMA elle-même [319]. Il faut noter que dans l'étude des 3 Cités en population générale, chez des participants de 65 ans et plus, des chiffres tensionnels élevés (systolique >=140 et/ou diastolique >=90) étaient retrouvés chez 68% des participants [53].

La question est de savoir si le traitement de l'HTA peut permettre de réduire la survenue des MAMA et si l'âge où l'HTA commence à être pris en charge est aussi un facteur déterminant. Dès 1998, l'étude Syst-Eur (essai randomisé contrôlé incluant plus de 2400 participants) mettait en évidence une diminution de 50% des démences incidentes à 2 ans chez des sujets dont l'HTA était traitée [110] ; la phase d'extension de cet essai confirmait ce résultat, montrant que le traitement de 1000 patients pendant 5 ans permettait de prévenir 20 cas de démence [111]. L'essai Progress, évaluant l'effet d'un traitement abaissant la pression artérielle chez plus de 6000 patients ayant déjà eu un AVC ou un AIT et suivis pendant 4 ans montrait une réduction de 34% du risque de démence consécutif à un AVC [299]. Dans l'essai HOPE chez plus de 9000 patients à haut risque cardio-vasculaire, une réduction de 41% du déclin cognitif était observée dans le groupe traitement [50]. L'essai SCOPE (n=4937) ne montrait par contre pas de diminution significative du risque de déclin cognitif dans le groupe traité [189] et l'essai HYVET COG (n=3336, suivi 2 ans) ne mettait pas non plus en évidence de réduction significative du risque de démence [236].

Une méta-analyse de ces essais randomisés *versus* placebo publiée en 2008 conclut à une réduction significative de 13% du risque de démence dans le groupe traitement par antihypertenseurs [236]. Par contre, la revue systématique de la Cochrane en 2009, incluant

uniquement les essais réalisés chez les participants sans antécédent de pathologie cérébro-vasculaire, montre une réduction non significative du risque, en faveur du groupe traitement par antihypertenseurs [208]. Ces essais randomisés se heurtent cependant à de nombreuses difficultés, parmi lesquelles le nombre important de patients, le suivi long nécessaire (avec risque de perdus de vue), l'arrêt prématuré de certains essais et l'absence de bras contrôle non traité pour certains.

Le choix de la population est aussi une question primordiale. Ces essais ont souvent été réalisés dans des populations à faible risque (population générale) alors que les bénéfices sont à attendre surtout chez des sujets à risque élevé. L'utilisation de critères intermédiaires (biomarqueurs, IRM) pourrait permettre de mieux évaluer les effets de ces traitements [241].

C'est ce qui est fait dans l'essai LEOPOLD (LEukoaraiosis and blOod Pressure reduction in OLD people ; ***NCT02472028***), actuellement en cours en France sur 800 patients à risque. Le critère de suivi de l'essai est l'IRM dans le but d'évaluer l'effet d'un contrôle tensionnel strict (PAS < 135 mm Hg) sur la progression des hypersignaux de la substance blanche.

Les recommandations de 2016 de l'HAS [136] ciblent une pression artérielle systolique idéale située entre 130 et 139 millimètre de mercure (mm Hg) et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mm Hg et/ou une PA diurne en automesure ou en MAPA inférieure à 135/85 mm Hg. Entre 60 et 80 ans, ces objectifs doivent être obtenus sans hypotension orthostatique. Pour les sujets de plus de 80 ans, l'objectif est de maintenir, sans hypotension orthostatique, la pression systolique en deçà de 150 mm Hg et/ou une PAS diurne en automesure ou en MAPA inférieure à 145 mm Hg. La co--prescription de 4 antihypertenseurs ou plus chez les sujets âgés est considérée comme une alerte iatrogène par la HAS : c'est à dire que cette situation doit faire revoir la pertinence du traitement car elle est exceptionnellement justifiée. La HAS recommande, comme pour le suivi du diabète, par ailleurs d'évaluer les fonctions cognitives des sujets souffrant d'HTA après 80 ans.

Mais, en France, seulement 50 % de la population fait l'objet d'un contrôle suffisant de l'hypertension artérielle. En Angleterre, les médecins sont récompensés par un bonus financier non seulement parce qu'ils mesurent la pression artérielle de leurs patients mais surtout parce qu'ils leur prescrivent des traitements qui donnent des résultats (résultats de pression artérielle imprimés). C'est un mode de validation de prise qui pourrait aussi être proposé en France où le simple fait de prescrire un traitement est « récompensé » alors que le résultat du traitement n'est pas pris en compte. Une autre piste d'amélioration pourrait être le remboursement des appareils d'automesure qui permettent une meilleure implication du patient dans son traitement. De même, les dispositifs d'accompagnement des personnes atteintes d'HTA permettant d'améliorer la gestion des contraintes et des effets secondaires liés au traitement antihypertenseur doivent être encouragés dans le but d'améliorer l'observance et le contrôle tensionnel.

Au vu du rapport de l'HAS (rappelé dans l'encadré ci-dessous), il semble judicieux de recommander avant tout de promouvoir les dispositifs permettant une meilleure prise en charge plutôt que de privilégier le développement d'un indicateur de résultat. Celui-ci est bien sûr intéressant, mais si on donne les moyens de l'atteindre.

Rapport d'élaboration pour la prise en charge de l'HTA essentielle de l'adulte en 2016 (d'après rapport HAS [136]) :

Trois causes principales de contrôle tensionnel insuffisant ont été retrouvées :

- L'inertie clinique du praticien qui consiste en l'absence d'action thérapeutique correctrice lorsque la pression artérielle n'est pas contrôlée. Elle peut être secondaire à plusieurs facteurs, des doutes quant au risque lié à l'HTA, la crainte de diminuer la perfusion des organes vitaux avec une baisse tensionnelle, la méfiance vis-à-vis des effets secondaires des traitements ;
- Une mauvaise observance du patient qui est un des facteurs les plus importants du non contrôle tensionnel. Elle se répartit en deux catégories de patients, ceux qui interrompent le traitement et ceux qui ne le suivent pas correctement. Ce manque d'observance est particulièrement fréquent pour les MHD mais il s'étend aussi aux traitements antihypertenseurs: plus d'un tiers des patients après 6 mois et environ la moitié après 1 an, arrêtent leur traitement et sur une base journalière environ 10% des patients oublient de prendre leur traitement ;
- Un manque d'implication du système de santé dans la prise en charge des pathologies chroniques.

Préconisations de 3 types d'actions :

- Formation des professionnels/mise à disposition et large diffusion d'outils informatifs simples destinés au grand public ;
- Reprise des recommandations de la SFHTA: simplification du schéma thérapeutique/arrêt des traitements mal tolérés / usage de piluliers / favoriser l'automesure tensionnelle et l'éducation thérapeutique ;
- Promotion d'une prise en charge pluridisciplinaire de proximité "Plusieurs études ont montré une amélioration des chiffres tensionnels lors d'une prise en charge multidisciplinaire (incluant une infirmière spécialisée et/ou un pharmacien, en institution comme en libéral) vs une prise en charge standard (meilleure diminution de la PAS de 10 mm Hg et un taux de contrôle tensionnel amélioré de 22 %). Ce bénéfice a été observé lorsque l'infirmière spécialisée et le pharmacien étaient impliqués dans l'éducation du patient sous la forme de conseils hygiéno-diététiques et médicaux, lorsqu'ils surveillaient l'observance et pour les pharmaciens lorsqu'ils avaient des contacts réguliers avec le praticien."

5) Tabac

Au-delà de ces nombreux autres effets délétères, sur les pathologies cancéreuses et cardio-vasculaires notamment, le tabac est aussi un facteur de risque de MAMA. Une méta-analyse publiée en 2007, incluant 19 études, conclut que comparés aux non-fumeurs les fumeurs actuels ont un risque multiplié par 1,79 de maladie d'Alzheimer et de 1,78 de démence vasculaire [22]. Le tabagisme passif semble également augmenter le risque de démence [36] [63].

6) Cholestérol et statines

Les premiers travaux montrant un effet protecteur des statines dans la démence n'ont pas été confirmés et l'hypercholestérolémie du sujet âgé ou en midlife n'est pas considéré comme un facteur de risque majeur.

L'association entre cholestérol et démence est beaucoup moins claire que pour les autres facteurs de risque vasculaires, et les résultats des études d'observation sont loin d'être convergents et même souvent contradictoires [97]. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce peu de certitudes sur la relation entre cholestérol et démence. D'abord la mesure elle-même du cholestérol utilisée dans ces études, le cholestérol plasmatique étant un mauvais reflet du cholestérol intracérébral, ne permet

pas d'évaluer correctement son effet. Une autre difficulté est que, comme pour l'HTA, le niveau de cholestérol important à considérer semble être en midlife, ce niveau pouvant ensuite diminuer dans les années précédant le début d'une MAMA [319]. Enfin, les mécanismes physiopathologiques reliant le cholestérol aux MAMA sont complexes, avec des effets négatifs (implication dans la production d'Aß facteur de risque vasculaire) et bénéfiques (composant des membranes cellulaires avec un rôle potentiel dans la neuroplasticité).

Les statines (ou inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase) sont une classe d'hypolipémiants dont les indications sont doubles, d'une part le traitement des hypercholestérolémies primaires, des dyslipidémies mixtes et des hypercholestérolémies familiales et d'autre part la prévention cardiovasculaire chez les patients à pathologie cardiovasculaire avérée ou diabétiques. Les statines réduisent la formation et l'entrée du cholestérol LDL dans la circulation sanguine. Elles améliorent également la fonction endothéliale des vaisseaux artérioscléreux, ont un effet anti thrombotique et antiinflammatoire et réduisent l'apoptose et la mort cellulaire.

Leur utilisation dans la prévention des maladies d'Alzheimer et maladies apparentées pourrait être justifiée par la reconnaissance de la pathologie cardiovasculaire en tant que facteur de risque de la MA et des démences d'origine vasculaire. Sur le plan biologique, cette hypothèse est plausible du fait de la réduction du taux de cholestérol entraîné par les statines, mais aussi des autres effets tels que la réduction de l'inflammation, la réduction du stress oxydatif, la réduction des plaques amyloïdes. Toutefois, une récente revue de la Cochrane [210] montre qu'il n'y a pas de preuve que les statines administrées à un âge avancé aux personnes à risque de maladie cardiovasculaire, préviennent la survenue du déclin cognitif ou de la démence. Des premières études prometteuses semblaient montrer que les statines avaient un effet protecteur, mais ces études présentaient des biais qui limitent leur interprétation. Les résultats de la revue Cochrane reposent sur deux essais randomisés, HPS2002 et PROSPER 2002 incluant 26340 personnes évaluant pour l'une l'impact de la simvastatine en prévention des maladies cardiovasculaires et l'autre la pravastatine. Aucune des deux n'a montré de différence dans les fonctions cognitives ou sur l'incidence de la démence.

Les statines ont divers effets indésirables tels que : maux de têtes, altérations des fonctions hépatiques, paresthésies, troubles gastro-intestinaux divers ou douleurs articulaires et musculaires pouvant aller jusqu'à des myosites. Elles semblent par ailleurs provoquer des déficits neurocognitifs. Des troubles cognitifs ont en effet été cités dans des études post marketing, des essais cliniques ou des études observationnelles et la FDA (US Food and Drug administration) a lancé une alerte afin que le risque potentiel sur la cognition (pertes de mémoire) figure sur la notice du produit. Toutefois, ces effets sont transitoires et régressent à l'arrêt des statines et les études réalisées spécifiquement sur ce problème n'apportent aucun élément démontrant que les statines sont responsables ou contribuent au déclin cognitif [206].

Enfin, chez les patients traités par statines, l'arrêt du traitement n'entraîne pas d'augmentation du risque de démence ou de déclin cognitif [210].

7) IMC - Obésité

L'obésité vers 50 ans augmente le risque de MAMA. Malgré une stabilisation de l'obésité chez les adultes en France sur les 10 dernières années, cette dernière reste élevée, estimée à 16% des 30-60 ans, période de la vie où elle pourrait être associée au risque de démence.

L'indice de masse corporelle (IMC, permettant d'évaluer la corpulence des personnes et calculé par le rapport poids/taille^2) évalué en « midlife » a été évoqué comme facteur de risque de MAMA. Ainsi, une méta-analyse publiée en 2011 montrait un sur-risque de maladie d'Alzheimer pour le surpoids et l'obésité mesurés en midlife, avec des risques relatifs respectivement à 1.35 (IC à 95% : 1.19 - 1.54) et 2.04 (IC à 95% : 1.59 -2.62) [8]. Pourtant une récente analyse sur les données de 2 millions d'adultes ne retrouvait pas ce sur-risque de démence chez les obèses [249] ; cependant, dans ce travail, réalisé sur une très large population, la médiane de suivi n'était que de 9 ans, suivi probablement trop court pour s'affranchir de la causalité inverse dans la relation entre IMC et risque de démence. En effet, les résultats de nombreuses études antérieures sur la relation entre IMC et démence semblent parfois peu concordants voire contradictoires ; la principale explication réside dans une association différente selon l'âge de mesure de l'IMC. Ainsi, deux études disposant chacune de 2 mesures d'IMC, une en midlife et une deuxième en « late-life », montrent que des IMC élevés en midlife et diminués en « late-life » sont associés à un sur-risque de démence [106, 296]. Cette différence d'effet est due à une diminution de l'IMC dans les phases prodromales d'une démence, avec une perte de poids estimée à 10%, survenant dans une période de 10 ans avant le stade clinique de démence.

Les mécanismes précis liant l'obésité à un sur-risque de démence sont mal connus mais sont multiples. L'obésité a été associée à une atrophie cérébrale. Des hypothèses génétiques ont aussi été évoquées, ainsi que des mécanismes inflammatoires. Mais l'obésité intervient probablement aussi via son impact sur les facteurs de risque et pathologies vasculaires.

Un papier très récent sur le rôle de l'IMC dans la démence vient d'être publié à partir des données de l'étude Whitehall II, sur environ 10 000 personnes de 35 à 55 ans suivies sur 28 ans [280]. L'originalité de ce travail est d'avoir étudié le risque de démence en fonction de l'âge de mesure de l'IMC ; ainsi les auteurs montrent que l'obésité mesurée à 50 ans – mais pas à 60 ni 70 ans – est associée à un sur-risque de démence. La 2ème originalité réside dans l'analyse de l'évolution de l'IMC dans les années précédant la démence ; ainsi les futurs déments avaient des IMC plus élevés en midlife par rapport à des futurs non-déments, avec un déclin de cet IMC dans la décade précédant la démence.

Ces résultats sont en faveur d'un sur-risque de démence chez les obèses en midlife, ici à 50 ans. L'obésité est un facteur potentiellement accessible à la prévention, mais il apparait important de prévenir cette obésité suffisamment tôt dans la vie. Les prévalences de surpoids et d'obésité restent en effet élevées même si les résultats de l'étude Esteban montrent une stabilisation en France entre 2006 et 2015. Ainsi, en 2015, la prévalence du surpoids chez les adultes de 18 à 74 ans était estimée à 54% chez les hommes et 44% chez les femmes ; l'obésité était estimée à 17%, similaire chez les hommes et les femmes [310]. Dans la cohorte Constances, les prévalences estimées de surpoids en

[8] Anstey KJ et al. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 12:e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.

2013 dans une population de 30 à 60 ans sont également élevées, 41% chez les hommes et 25% chez les femmes ; la prévalence de l'obésité était quant à elle d'environ 16%, similaire dans les deux sexes [205].

8) Dépression

Le débat sur la temporalité entre dépression et démence, comorbidités fréquemment associées, est loin d'être clos mais une prise en charge de la dépression, souvent proposée dans la prévention des démences ne fait pas consensus, surtout si la prise en charge est médicamenteuse.

La dépression est l'une des maladies psychiques les plus fréquentes en France avec une prévalence estimée à 4.7% chez les 55-75 ans selon le baromètre santé [264, 314].

La dépression majeure ou les symptômes dépressifs sont fréquents chez les personnes présentant une MA [25, 87, 200, 217, 226]. Il existe une littérature importante sur le lien originel entre dépression et différents types de démence. Des antécédents de troubles bipolaires peuvent constituer un autre facteur de risque.

La dépression a longtemps été considérée comme une réponse au déclin cognitif et comme un signe prodromal des démences [327] car elle constitue un aspect comportemental significatif de la MA. Mais la dépression a aussi été étudiée comme un facteur de risque à part entière des démences [233]. Dans l'étude PAQUID, une symptomatologie dépressive est observé plus de 12 ans avant l'apparition des signes cliniques de MA, de manière concomitante avec les plaintes de mémoire et le début du déclin de la mémoire [13].

La plupart des dépressions surviennent de manière idiopathique, et leurs étiologies peuvent être diverses. Les hypothèses biologiques que l'on rencontre dans la littérature sont liées aux monoamines, aux facteurs de croissance, aux évènements de vie stressant, ou à des perturbations hormonales mais nous avons encore peu d'éléments sur les mécanismes physiopathologiques qui lient dépression et démence. Différentes hypothèses ont vu le jour dans la littérature sur la possibilité de l'existence de facteurs de risques commun entre ces pathologies. Outre le rôle potentiel des processus inflammatoires [30] le rôle des facteurs vasculaires est également évoqué pour expliquer ce lien, des études ayant rapporté que la MA et la dépression pourraient partager des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires [143, 250]. Toutefois la majorité des études dans ce domaine ont été peu concluantes car elles sont difficilement comparables entre elles et n'ont pas été toutes menées sur un long temps de suivi. De plus, une publication récente sur une cohorte où la dépression est évaluée en midlife ne retrouve pas d'association avec la démence dans les 25 ans de suivi [280].

Malgré une littérature peu convaincante, la prise en charge de la dépression est souvent incluse dans la liste des facteurs sur lesquels une action de prise en charge pourrait être bénéfique [192, 253] avec un RR estimé à 1.19 [1.55-2.33). Il n'existe pas d'études permettant de montrer le bénéfice d'une prise en charge de la dépression pour retarder la survenue ou prévenir le risque de démence, ni limiter le déclin des fonctions cognitives. De plus, les effets secondaires de certains antidépresseurs et psychotropes (cf. chapitre 9, ci-dessous) doivent être considérés.

En revanche, il est possible de rappeler au grand public que l'amélioration de la qualité de vie permet de mieux vieillir. Il est aussi important de rappeler aux professionnels de santé que la dépression peut constituer un élément de repérage de la démence chez le sujet âgé, de par sa fréquence dans la phase prodromale.

9) Médicaments et risque de MAMA

a) Benzodiazépines

Benzodiazépines et incidence des MAMA : une association dont la nature reste à déterminer, mais qui incite au rappel du strict respect des recommandations concernant ces molécules.

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes qui possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivantes et myorelaxantes. Elles peuvent donc être indiquées dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil et de l'épilepsie. Deux molécules hypnotiques, le zolpidem et la zopiclone, sont apparentées aux BZD car, malgré une structure chimique différente, elles ont des propriétés pharmacologiques semblables.

La France se distingue par une forte consommation de ces molécules. Ainsi en 2015, près de 13,4% de la population française a consommé au moins une fois une BZD et 117 millions de boites ont été vendues, plaçant la France au 2ème rang européen de la consommation de BZD [rapport de l'ANSM, 2017[9]]. La prévalence de cette consommation augmente avec l'âge et est maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus (38,3 %).

Si des troubles mnésiques temporaires (amnésies antérogrades) font partie des effets indésirables bien connus et documentés des BZD, le lien entre consommation de BZD et risque de démence est plus controversé. Dix-huit études (cf. tableau en annexe 4) ont été publiées sur ce sujet : 12 concluent à une association, 3 à l'absence d'association et 3 sont non interprétables ou non conclusives. Si des hypothèses causales ont pu être émises (limitation des capacités de réserve cognitive par les BZD accélérant le début de la maladie), aucune étude ne permet d'établir directement un lien de causalité. En effet, les associations mises en évidence peuvent être liées à un biais protopathique (la BZD est prescrite pour la prise en charge des premiers symptômes de la démence) ou encore un biais d'indication (la BZD est prescrite préférentiellement à des personnes ayant un risque plus élevé de démence). Par exemple, les BZD sont fréquemment prescrites chez les personnes atteintes de dépression alors qu'un lien entre dépression et survenue de démence est établi (sans que l'on sache si la dépression constitue un prodrome ou un facteur de risque de démence). Enfin, le fait que l'association entre consommation de BZD et survenue de démence augmente avec les durées d'exposition et d'action des molécules est controversé dans les études : ce phénomène dose/effet (argument pour un lien de causalité) est retrouvé dans les études de Billioti de Gage [47] et Gomm [119] mais pas dans celle de Gray [123].

En 2014 (suite à la publication de Billioti de Gage [47], dans le British Medical Journal), le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne du médicament (EMA) a pris position sur ce sujet : il a considéré « qu'aucune action réglementaire

[9] http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information

n'était nécessaire à ce stade » [rapport ANSM, 2017] et « a prôné un suivi strict des nouvelles données ».

Au total, les données actuelles scientifiques suggèrent qu'un lien existe entre consommation de BZD et survenue de démence mais ne permettent pas de conclure sur la nature de ce lien. En revanche, le profil de risque de ces molécules est bien connu et démontré:

- quel que soit l'âge : risque d'abus et de dépendance physique et psychique avec un syndrome de sevrage à l'arrêt, et risque majoré d'accidents de la route ;
- plus fréquemment chez les sujets âgés : risque d'effets indésirables graves à type d'affections du système nerveux (somnolence, comas, convulsions, confusion..), d'affections psychiatriques, de fatigue et d'effets psychomoteurs avec notamment des chutes.

Ainsi, à l'instar du PRAC de l'EMA, nous soulignons « l'importance du respect des recommandations de consommation des benzodiazépines » notamment chez le sujet âgé[10]. Ceci passe par:

- affiner plus précisément les diagnostics devant une plainte du sommeil et/ou anxieuse afin d'éviter la primo-prescription inappropriée de BZD. A cette fin, les arbres décisionnels du programme PsychoSA de la HAS peuvent être des outils utiles [131] ;
- respecter les règles strictes de prescription des BZD quand celles-ci sont nécessaires. Les prescripteurs peuvent être aidés par des outils synthétiques comme le mémo de la CNAMTS [5] [72] ;
- savoir arrêter les benzodiazépines quand elles ne sont plus nécessaires ou sont prescrites de manière inappropriée en respectant les règles de sevrage [135].

Ces actions ne sont pas du ressort des seuls prescripteurs. L'implication des autres professionnels, notamment les pharmaciens, et des usagers eux même est souvent fondamentale pour en garantir l'efficacité. A ce titre, l'étude EMPOWER réalisée au Canada peut être un exemple inspirant. Celle-ci a montré l'efficacité d'un document interactif distribué par les pharmaciens d'officine à des patients âgés polymédiqués et consommateurs chroniques de BZD pour les sevrer en sécurité de ces molécules par leurs généralistes. [294].

Dans un objectif de réduction du mésusage des hypnotiques, la prescription de zolpidem est réglementée depuis avril 2017. Ce traitement est soumis à prescription sur ordonnance sécurisée. Cette mesure est susceptible de sensibiliser les soignants et les patients sur la consommation de ces médicaments, mais il sera indispensable de suivre les délivrances de l'ensemble des psychotropes pour vérifier l'efficacité de la mesure et les reports éventuels vers d'autres traitements.

[10] http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information

b) Anticholinergiques

Médicaments anticholinergiques et incidence des MAMA : une association possible dont la nature reste à déterminer et qui incite à une grande prudence dans la prescription de ces molécules chez les personnes âgées.

Les médicaments anticholinergiques diminuent les effets de l'acétylcholine, neuromédiateur des systèmes nerveux central et périphérique. Ils ont des indications variées : troubles urinaires, dépression, anxiété, maladie de Parkinson, allergies saisonnières. L'activité anticholinergique d'une molécule peut être plus ou moins importante. En fonction des études, la liste des molécules classées comme « anticholinergiques » peut varier. Selon la littérature internationale, la prévalence de leur utilisation varie de 8 à 37 % chez les sujets âgés [124] 13,7% dans la cohorte française PAQUID de sujets âgés de 70 ans et plus [177].

Il est bien démontré que ces médicaments peuvent affecter différents aspects de la cognition (mémoire de travail, attention, vitesse psychomotrice, hypotension orthostatique et chutes) voire même peuvent induire un déficit plus généralisé de celle-ci, notamment chez les sujets âgés. Ces troubles, d'autant plus fréquents et importants que l'activité anticholinergique des molécules est grande et prolongée, sont réversibles à l'arrêt des molécules.

Quatre études de cohorte [15, 57, 124, 158], (dont une française [57]) ont rapporté que la consommation de ces molécules pourrait être associée à un risque accru de déclin cognitif irréversible et même de démence. L'étude la plus récente [124] est américaine. Elle a été réalisée en utilisant une cohorte de plus de 3000 patients suivis depuis au moins 10 ans, bénéficiant de tests cognitifs tous les deux ans avec un diagnostic de démence clinique pluridisciplinaire (selon les critères DSM 4) validé à un an. Seules les molécules à forte activité anticholinergique selon un consensus d'experts ont été considérées. L'exposition aux molécules anticholinergiques a été analysée en termes de dose cumulée sur 10 ans. Elle conclut à une relation de type effet/dose avec un risque significativement augmenté pour une exposition équivalente à plus de 3 ans à l'oxybutynine 5 mg/j ou la doxépine 10 mg /j : + 54 % (HR ajusté à 1,54, IC 95%, 1,21-1,96) pour le risque de démence toute cause, et + 63 % (HR=1,63, IC95%, 1,24-2,14) pour le risque de maladie d'Alzheimer. Néanmoins, à l'image du lien entre benzodiazépine et démence, la causalité de cette association n'est absolument pas démontrée du fait des biais possibles de ces études.

A ce jour, la seule recommandation pouvant être formulée est d'inciter les prescripteurs à la prudence en prescrivant ces molécules chez les personnes âgées uniquement lorsqu'il n'existe pas d'alternative (elles font en général partie des listes des médicaments inappropriés à éviter en général chez les personnes âgées [86]), à dose minimale efficace et en réalisant une surveillance rapprochée des effets cognitifs.

c) Autres associations médicamenteuses

- Au vu de données physiopathologiques et épidémiologiques, on suspecte un lien entre l'exposition aux agents anesthésiques et la survenue de troubles cognitifs sévères ou de démence. Alors que les troubles cognitifs post-opératoires (POCD) sont des effets bien connus de l'AG [218], pouvant atteindre entre 20 et 70% à 1 semaine et 10 à 14% à 3 mois [307], le lien entre l'AG et l'apparition d'un trouble cognitif à long terme est plus controversé. Les POCD,

correspondant à une altération post-opératoire de la conscience, de l'attention, de la mémoire et de l'adaptation sociale, sont bien décrits mais leur relation causale avec l'apparition d'une démence ultérieure n'est pas clairement établie. La méta-analyse de Seitz DP et al [272] sur 15 études cas-témoins ne montre pas d'association entre anesthésie générale et démence. Les études sur des cohortes sont rares et peu conclusives [7].

- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et MAMA. Dans les 20 dernières années, des études épidémiologiques, transversales et longitudinales, ont montré une prévalence ou une incidence des démences ou de la maladie d'Alzheimer plus faible chez les consommateurs réguliers de traitements AINS. Une méta-analyse des études observationnelles publié en 2015 retrouve ainsi un risque diminué de maladie d'Alzheimer chez les utilisateurs d'AINS, particulièrement les utilisateurs au long cours [313].

  L'implication des processus inflammatoires dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est suggérée par plusieurs études, cette inflammation pouvant avoir un rôle déclenchant du processus pathologique [170]. De plus, au-delà des processus d'inflammation, des études *in vitro* ont également montré que certains AINS pourraient influencer directement le processus de l'APP (protéine précurseur de l'amyloïde) [28, 48].

  Cependant, le seul essai de prévention de la maladie d'Alzheimer utilisant les AINS, l'essai ADAPT, arrêté prématurément pour des raisons de sécurité liée à l'utilisation de ces traitements, n'a pas montré d'efficacité, ni sur la survenue des démences [1] ni sur l'évolution cognitive [2]. De plus, les essais de traitement sur des patients déjà à un stade de démence n'ont pas non plus montré d'amélioration sur la progression des symptômes dans le groupe traité par AINS [154].

  Ainsi, en l'état actuel des connaissances, la prise d'AINS en prévention des MAMA n'est pas préconisable.

10) Comorbidités sensorielles

Peu de travaux ont porté sur les relations entre troubles sensoriels et risque de démence. L'état actuel des connaissances est relativement pauvre à ce jour et ne justifie pas de promouvoir la correction des troubles visuels pour prévenir les MAMA. Les troubles auditifs, notamment au middle-age, sont présentés comme un facteur modifiable de démence qu'il faut prendre en charge pour la prévention alors que très peu d'éléments sont en faveur de l'intérêt d'un appareillage auditif, si ce n'est qu'il peut contrebalancer l'isolement social lié à la surdité.

La présence de comorbidités est fréquente dans la population âgée. Parmi ces comorbidités, les troubles sensoriels ont une prévalence élevée, augmentant rapidement avec l'âge, et sont souvent négligés. Environ un tiers des adultes de plus de 65 ans dans le monde présentent des troubles auditifs, même si cette prévalence est moins élevée (environ 18%) dans les pays à haut revenus [231]. Quant aux troubles visuels leur prévalence a été estimée à 12% chez les 75 ans et plus en Grande-Bretagne et à 15% chez des Américains de 70 ans et plus [90,100]. Ces prévalences dépendent bien sûr du seuil utilisé pour définir le trouble, variable selon les définitions [100].

a) Troubles visuels

Les troubles visuels ont été associés à plusieurs évènements de santé, notamment à la symptomatologie dépressive [58] et à une dépendance dans les activités de la vie quotidienne, en particulier les activités instrumentales [223]. La cause la plus fréquente de ces troubles visuels est l'erreur réfractive non corrigée [52]. En France chez des plus de 75 ans, près de 40% des personnes ne bénéficient pas d'une correction optique optimale. Les troubles visuels pourraient aussi avoir des répercussions sur la cognition des personnes âgées. Deux études longitudinales récentes ont ainsi montré un déclin cognitif associé aux troubles visuels [105, 127] mais tous les résultats des études longitudinales ne sont pas concordants. De plus, très peu d'études ont évalué les relations longitudinales entre troubles visuels et survenue d'une démence, montrant une augmentation du risque de démence [255]. Les connaissances sur cette thématique sont donc relativement pauvres à ce jour et ne justifient pas en l'état de promouvoir la correction des troubles visuels pour prévenir les MAMA. Un projet Européen visant entre autres à mieux comprendre les relations entre déficits sensoriels et troubles cognitifs est d'ailleurs en cours et nous apportera peut-être des réponses dans les années futures (http://www.sense-cog.eu/) [244].

b) Troubles auditifs

Des relations entre troubles auditifs et performances cognitives diminuées, de façon globale mais aussi sur la mémoire et les fonctions exécutives ont été mises en évidence [184, 295]. De même une association a été retrouvée entre troubles auditifs et démence incidente [81, 114, 185], déclin cognitif [187] et volumes cérébraux [186]. Cependant, toutes les études ne retrouvent pas ces associations [23].

En France, à partir des données de la cohorte Paquid, il a été montré que les personnes rapportant des troubles auditifs avaient un déclin cognitif accéléré (mesuré par le score au MMSE) au cours des 25 années suivantes, et que l'utilisation d'aides auditives atténuait ce déclin cognitif [12]. Des travaux sur la cohorte des 3 cités ont montré une relation entre presbyacousie et augmentation du risque de démence incidente, sans pouvoir analyser l'utilisation d'aides auditives [214]. Ainsi, les hypothèses sont plus fortes concernant l'effet des déficits auditifs que l'effet des déficits visuels sur le risque de démence. Dans une revue très récente publiée dans le Lancet, les auteurs ont considéré que les troubles auditifs, notamment au middle-age, était un facteur modifiable de démence qu'il fallait prendre en charge pour la prévention [192]. Cette recommandation de corriger les troubles auditifs est aussi reprise par l'OMS.

Cependant, aucune publication n'a permis de montrer que l'appareillage auditif modifie les effets qui ont été observés. La taille des populations étudiées, le caractère souvent déclaratif du trouble auditif, l'absence de documentation suffisamment détaillée sur l'utilisation de ces prothèses ont pu être des obstacles empêchant de tester cette hypothèse dans les études observationnelles. A notre connaissance aucune étude interventionnelle n'a été proposée dans ce domaine.

11) Autres facteurs de risque

a) Traumatismes crâniens

Un lien entre traumatisme crânien (avec pertes de connaissances) et démence est suspecté à partir de données neuropathologiques [157]. Chez des sujets ayant eu des pratiques sportives à fort risque de commotions cérébral (football américain, rugby, hockey…), les résultats des études

épidémiologiques ne retrouvent pas toutes un lien entre TC et démence [33,74] et cette association doit faire l'objet de nouvelles études.

b) Herpès

Plusieurs études suggèrent l'implication d'agents infectieux [150] dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, notamment le virus de l'herpès (Herpès Simplex Virus 1, HSV1) [32, 151, 322, 323, 324, 325, 326]. L'HSV1 est un virus neurotrope qui infecte plus de 80% de la population et reste à l'état quiescent au niveau des corps cellulaires des neurones sensitifs suite à la primo-infection ; il peut se réactiver à l'occasion de divers stimuli. Des éléments cliniques et physiopathologiques suggèrent un rôle potentiel de la réactivation de l'HSV1 dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. La présence d'ADN de l'HSV a été retrouvée au niveau des plaques amyloïdes [51]. De plus des travaux in vitro ont montré que l'HSV pourrait favoriser l'accumulation d'aß et l'hyperphosphorylation de tau, les deux principales lésions de l'Alzheimer et que les traitements anti-HSV1 pourraient diminuer ces lésions.

Des études épidémiologiques ont également mis en évidence une augmentation du risque de démence, chez les sujets ayant une sérologie herpétique IgM positive, signant une potentielle réactivation virale [103, 181, 196, 197, 285]. Ces travaux nécessitent cependant d'être répliqués et confirmés ; des travaux sont en cours en France et dans d'autres pays Européens. Mais à ce jour les connaissances ne sont pas encore suffisamment étayées pour recommander une prévention des MAMA par la prévention des récidives herpétique.

c) Troubles du sommeil

Le sommeil se modifie au cours du vieillissement : il décroît physiologiquement en quantité et en qualité et la prévalence des troubles du sommeil est augmentée. L'insomnie affecterait 50% des personnes âgées [227] et la somnolence diurne excessive toucherait 8% à 20% de cette population [98, 108, 166, 297]. Bien qu'il ait été démontré qu'une privation et une fragmentation du sommeil pouvaient diminuer les performances neuropsychologiques, les quelques études épidémiologiques qui se sont intéressées au rôle des troubles du sommeil dans le déclin cognitif chez la personne âgée donnent des résultats controversés [75, 108, 155, 156, 298]. Récemment, une méta-analyse portant sur les relations entre démence et insomnie, syndrome d'apnée du sommeil et autres troubles du sommeil conclut à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer de 49% chez les sujets quels que soient les troubles du sommeil. Pour la démence toutes causes confondues, l'analyse conclut à une augmentation du risque de 19% chez les sujets présentant des troubles du sommeil à l'exception de l'insomnie [277].

Différentes hypothèses ont été proposées sur la base de modèles physiopathologiques pour l'existence d'un lien entre troubles du sommeil et l'apparition de démence. Ce lien reste néanmoins très discuté en raison :

1) des limitations méthodologiques des études : type d'étude (transversal ou longitudinal), durée de suivi, hétérogénéité des populations et manque de représentativité, de standardisation du recueil concernant les troubles du sommeil (rapporté par le patient, prise d'un traitement, polysomnographie) et le diagnostic de démence ;

2) de l'interaction avec d'autres facteurs, notamment cardiovasculaire : les événements cardiovasculaires fatals ou non fatals pourraient jouer un rôle de facteurs intermédiaires entre la

somnolence et le déclin cognitif, les événements cardio-vasculaires pouvant être une conséquence de la somnolence diurne excessive et facteurs de risque de déclin cognitif [155] ;

3) de la difficulté d'établir la temporalité de l'apparition des troubles du sommeil : symptômes de maladie d'Alzheimer ou facteur déclenchant ?

d) Aluminium et autres facteurs environnementaux

L'aluminium est le troisième élément le plus abondant de la surface terrestre et est contenu de façon naturelle dans de nombreux milieux. Il est également utilisé dans le traitement des eaux et comme additif alimentaire, il entre dans la composition de produits pharmaceutiques, cosmétiques ainsi que d'ustensiles, récipients et matériaux d'emballage de produits alimentaires. L'idée que l'exposition à l'aluminium est impliquée dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer, remonte à une étude de 1965 montrant que l'introduction de sels d'aluminium dans le cerveau des lapins provoque des troubles cognitifs et des lésions proches des DNF. En juillet 2000, les résultats du suivi à huit ans de la cohorte PAQUID mettent en évidence un risque accru de démences [256], notamment de type Alzheimer, chez des sujets exposés à des concentrations en aluminium dans l'eau de distribution supérieures à 100 µg/L. Les effets sanitaires de l'aluminium hydrique mis en évidence ou évoqués dans les études épidémiologiques portent sur le fonctionnement cognitif ou la présence d'une démence, maladie d'Alzheimer ou autres démences [121]. Ces effets ont été décrits en population générale ou sur des cas hospitaliers, en Europe et sur le continent Nord-Américain. Toutes les études présentées soulèvent des problèmes méthodologiques importants, les études dont la méthodologie est la moins critiquable sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, risque estimé entre 1,5 et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 µ g/L.

Le problème de fond reste celui de la plausibilité de l'hypothèse biologique: est-il raisonnable d'étudier un facteur d'environnement sous une forme qui ne représente que moins de 5 à 10 % des apports dans l'organisme humain (voire moins quand le taux d'aluminium dans l'eau est faible), par l'intermédiaire de l'eau de boisson ou de l'eau de lavage des aliments, en l'absence d'hypothèse sur une toxicité accrue de l'Al hydrique. Par ailleurs, les études soulignent le rôle des différents facteurs (silice, fluorures, pH...) qui peuvent influencer la biodisponibilité et l'absorption de l'aluminium et créer un effet de confusion dans l'association statistique observée entre l'aluminium dans l'eau de boisson et la MA. A ce jour, il n'est toujours pas raisonnable de considérer que l'aluminium a un rôle causal dans la MA [121].

Néanmoins, le débat est toujours vif dans le grand public et les médias et revient régulièrement alors qu'aucun nouvel argument solide ne vient l'alimenter [183]. Le niveau de preuve reste aussi très faible pour des facteurs comme la silice ou l'exposition aux champs magnétiques et électriques [163].

12) Vision globale de FDR vasculaires / scores de risque et risques attribuables

Si chaque facteur de risque vasculaire est important, le cumul de ces facteurs a probablement un impact majeur sur le risque de développer une MAMA. Ainsi, dans une analyse réalisée dans une population de 65 ans et plus, le risque relatif de développer une maladie d'Alzheimer au cours d'un suivi de 5 ans passait de 1,7 pour les participants ayant un facteur de risque parmi HTA, diabète, tabac, ou cardiopathie, à 2,5 pour les participants ayant 2 facteurs de risque et 3,4 pour ceux en ayant 3 [199]. D'autres auteurs ont cherché à estimer le nombre de cas de maladies d'Alzheimer potentiellement évitables par une réduction des facteurs de risque, en considérant non pas exclusivement les facteurs de risque vasculaires mais sept facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (diabète, HTA, obésité, inactivité physique, dépression, tabagisme, bas niveau d'éducation) ; les résultats montrent qu'une réduction de 10% par décade de la prévalence de chacun de ces facteurs de risque pourrait éviter près de 9 millions de cas au niveau mondial d'ici 2050 [225].

Des scores de prédiction du risque de démence, comme le score CAIDE (incluant l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la pression artérielle systolique, le cholestérol total, le BMI, l'inactivité physique et l'allèle E4 de l'ApoE) ont ainsi été développés à partir des paramètres recueillis en middle-age [165] et une application est disponible sur les téléphones mobiles pour le calcul de son score [279]. Il est actuellement difficile de promouvoir de telles applications mais cette question est loin d'être spécifique de la problématique des MAMA.

Enfin, peut-on se baser sur des risques attribuables pour hiérarchiser des priorités de prévention des démences ? Différentes études ont cherché à quantifier la fraction de risque attribuable à différents facteurs de risque de démence. L'estimation dépend :

- des critères de choix et de définition des facteurs inclus dans le modèle. Les facteurs d'exposition doivent notamment être, pour le calcul, dichotomisés selon des seuils prédéfinis alors qu'ils procèdent souvent d'un continuum ;

- de la définition de l'évènement étudié : démence, maladie d'Alzheimer, MCI ;

- de la force de l'association observée (le plus souvent exprimé via un Hazard-Ratio ou un risque relatif dans les études de cohorte) et des facteurs de confusion pris en compte dans le calcul des mesures d'associations ;

- de la prévalence du facteur dans la population, elle-même dépendante des définitions utilisées pour définir l'exposition.

Le PAF (« population attributable fraction ») est un indicateur du potentiel de prévention d'un facteur. Son estimation prend en compte à la fois le risque relatif et la fréquence du facteur de risque; il estime la proportion de cas incidents dans la population qui serait évitée si l'exposition était complètement supprimée, sous l'hypothèse d'un lien de causalité. Ceci correspond théoriquement à la réduction de l'incidence de la maladie qui serait obtenue si l'ensemble de la population n'était plus exposé, comparé aux taux d'exposition actuels. Une période de référence doit être choisie pour définir l'incidence et il est aussi nécessaire de prendre en compte simultanément les risques associés aux différents FR considérés qui sont souvent très corrélés. Choisir les valeurs qui seront prises en

compte dans les modèles n’est pas simple et repose sur des choix arbitraires argumentés au mieux des connaissances.

L’ensemble de ces éléments expliquent les différences d’une analyse à une autre. De plus, la limite majeure de l’utilisation de ces estimations est qu’elles supposent une relation causale entre exposition et risque de démence incidente, la causalité n’étant pas démontrée par les études d’observation. Des résultats d’étude d’intervention encourageants permettent d’améliorer la présomption de causalité, ce qui n’est pas le cas actuellement dans les démences.

Outre la présence d'une relation causale, les conditions d'une estimation valide du PAF incluent :

1) la réalisation immédiate parmi ceux anciennement exposés, de la diminution du risque de la maladie lorsque le facteur d'exposition est supprimé (pas d'effet cumul d'exposition),

2) l'indépendance entre le facteur de risque considéré et les autres facteurs de risque impliqués dans la maladie de façon à ce qu'il soit possible d'imaginer changer la distribution de ce facteur dans la population sans changer celle des autres facteurs (ex : arrêt d'une addiction sans substitution par un autre comportement à risque).

Le tableau (cf. page suivante) résume certains des résultats des travaux publiés depuis 2010. Le calcul le plus ancien [253] repose sur des données issues d’une cohorte française et n’inclue que les facteurs de risque identifiés avec le suivi de 1400 personnes dans cette cohorte alors que pour toutes les autres estimations le choix des facteurs inclus dans les modèles repose sur des rapports d’analyse bibliographique type OMS ou NICE, complétés ou non par des avis d’experts comme dans la publication du Lancet Commission [192] pour isolement social et baisse auditive. Les estimations présentées dans les publications de Barnes [34] et Norton [225] sont très proches et reposent sur les mêmes modèles et sélection de facteurs, cette dernière [225) présentant des PAR avec des prévalences d’exposition estimées pour des populations européennes.

Aucune référence aux facteurs de risque alimentaires n’est faite dans ces dernières estimations qui par contre distinguent les expositions aux âges médians de la vie et celles après 65 ans ou sans spécification d’âge d’exposition.

Les différences observées sont très influencées par les valeurs de prévalence appliquées, valeurs qui doivent théoriquement être celles observées dans une population de sujets déments. Les limites de ces estimations doivent inciter à une grande prudence dans leur utilisation pour la diffusion des messages de prévention.

Tableau : synthèse des publications avec estimation de PAF ou PAR

	[253] France (démence/MCI)			[34] Monde			[225] Europe, (MA)			[192] Monde (Demence)			
	HR	Prev	PAR	HR	Prev	PAR	RR	Prev	PAR	HR	Prev	PAF	wPAF
Bas niveau Education				1.6	40	19 %	1.6	27%	14%	1.6	40%	19%	7.5%
NART	1.7	43%	18 %										
Diabetes	1.9	11%	5 %	1.5	6.4%	2.4%	1.5	7%	3%	1.5	6.4%	3.2%	1.2%
HTA midlife				1.6	9 %	5%	1.6	12%	7%	1.6	9%	5%	2%
Obésité midlife				1.6	3%	2 %	1.6	7%	4%	1.6	3%	2%	0.8%
Perte auditive midlife										1.9	32%	23%	9%
Dépression	1.4	37%	10 %	1.9	13%	11%	1.6	18%	11%	1.9	13%	10%	4%
Tabac				1.6	27%	14%	1.6	27%	14%	1.6	27%	14%	5.5%
Fruits/ légumes>2 /J	1.3	31%	6%										
Inactivité physique				1.8	18%	13 %	1.8	31%	20%	1.4	18%	7%	2.6%
Isolement social										1.6	11%	6%	2.3%

HR : Hasard ratio ou risque relatif

PAR (Population attributable risk): différence entre l'incidence dans la population totale et l'incidence chez les non exposés

PAF (Population attributable factor) : proportion de malades dans la population totale qui aurait pu être évitée en l'absence de l'exposition

Wpaf / PAF pondéré

IV. LES RESULTATS DES ETUDES D'INTERVENTION

1) Les domaines et facteurs accessibles justifiant une prévention / côté aspécifique de la prévention des MAMA / prévention partagée avec les maladies non transmissibles

Les études d'intervention peuvent être classées et présentées selon les types d'actions de prévention :

- **Non spécifiques** : Mode de vie / comorbidités, gestion des FR cardiovasculaires, HTA ;
- **Spécifiques :** Entraînement ou stimulation cognitive / traitements spécifiques : anticorps monoclonaux (dirigés contre les biomarqueurs, utilisés à un stade très précoce de la maladie mais nombreux effets secondaires et problèmes d'éthique d'utilisation de ces médicaments chez des sujets encore « sains » et dont certains ne développeront jamais la maladie) ;
- **Approches multimodales** combinant des actions non spécifiques et spécifiques = multidomaines.

De nombreuses études d'intervention ont été réalisées depuis une trentaine d'années, portant sur l'alimentation, l'activité physique et l'entrainement cognitif de manière isolé ou combinés deux à deux. Etant donné que les MAMA sont multifactorielles les interventions multidomaines pourraient montrer des effets additifs ou synergiques. Un nouveau type d'essai portant sur des interventions multidomaines s'est ainsi développé depuis une quinzaine d'années.

Avant de présenter les principales de ces études multidomaines, nous rappellerons les résultats des études hors multidomaines (résumées dans le tableau en annexe 5).

Parmi les articles analysés dans le domaine de l'alimentation, dix essais de prévention s'intéressaient à une intervention nutritionnelle et principalement à des supplémentations en vitamines B [17, 84], en EPA et/ou DHA [17, 78, 248, 333], en Ginkgo Biloba [309] ou autre (Souvenaid) [267, 268, 274]. Une étude s'intéressait à une intervention nutritionnelle sous forme de groupes de conseils diététiques [172]. Les résultats de ce groupe d'études sont mitigés ; seulement trois essais ont montré des résultats positifs [267, 268, 333]. De plus, la majorité des études avaient des durées de suivi relativement courtes, de l'ordre de quelques semaines ou quelques mois. Les études ayant une durée de suivi plus longue, supérieure à un an, n'ont pas permis de montrer d'amélioration de la fonction cognitive de leurs participants suite à l'intervention.

Plusieurs essais de prévention ont testé l'efficacité de l'activité physique [191, 222, 291] ou de l'entraînement cognitif [173, 321] sur l'amélioration des fonctions cognitives. Trois essais ont testé l'efficacité des deux [35, 167, 220] mais sur des groupes séparés (i.e. ce n'était pas une intervention multidomaine) pour comparer si l'une était plus efficace que l'autre. Les résultats de ce groupe d'études étaient plutôt homogènes. Seul un essai [35] n'a pas pu montrer de différence significative entre ces groupes à la fin de la durée de suivi. Cependant, l'analyse *ante-post* a montré que les scores cognitifs s'étaient améliorés de manière significative pour tous les groupes. L'activité physique et l'entraînement cognitif semblent ainsi être efficaces pour améliorer les fonctions cognitives. Ce résultat est à nuancer car toutes ces études avaient une durée de suivi inférieure ou égale à un an. Nous pouvons donc questionner l'efficacité de telles interventions sur le long terme.

L'analyse des bénéfices et des risques de chaque intervention n'a pas fait pencher la balance en faveur d'une intervention plutôt qu'une autre. Seule une étude [191] a déclaré une différence significative dans l'incidence d'effets indésirables entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle : les participants du groupe d'intervention s'étaient plus fréquemment plaints de douleurs musculo-squelettiques (intervention activité physique).

2) Interventions multidomaines.

Les résultats des interventions multidomaines sont porteurs d'espoir mais doivent être confirmés pour mieux en définir les composantes les plus optimales.

Les interventions multidomaines combinent des actions relevant d'au moins deux domaines différents chez les mêmes participants.

Deux des études multidomaines analysées testaient l'efficacité de « consultations infirmières » [145, 304] qui visaient à contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires, à donner des conseils sur le mode de vie (alimentation, activité physique…) et à adapter les traitements médicamenteux, le cas échéant. Ces études ont montré une amélioration significative des indicateurs cliniques (tension artérielle, cholestérol…) mais pas des indicateurs cognitifs.

Les deux autres études multidomaines analysées s'intéressaient à la combinaison « activité physique/entraînement cognitif/conseils nutritionnels » [20, 224]. Seule l'étude FINGER [224] a montré une amélioration significative de la fonction cognitive pour les participants du groupe d'intervention.

MAPT

L'étude MAPT (pour *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) [20] est une étude clinique lancée en 2008, incluant 1 680 personnes de plus de 70 ans, recrutées dans 13 centres hospitaliers français. Son objectif était, en associant plusieurs types d'interventions (supplémentation en oméga-3, exercices cognitifs, exercice physique…), d'étudier leurs effets sur les fonctions cognitives. L'hypothèse de travail était que leur efficacité soit potentialisée dans une approche combinée maintenue durant trois ans. Les patients recrutés devaient présenter une plainte mnésique ou une fragilité sur le plan fonctionnel. Ils ont été répartis aléatoirement entre 4 groupes afin de tester différentes interventions :

- la prise quotidienne de gélules d'acides gras oméga-3,
- le suivi d'un programme d'intervention multidomaine associé à des gélules de placebo,
- le même programme associé à la supplémentation en oméga-3,
- la prise de gélules placebo seule.

L'intervention multidomaine était constituée de séances de 2 heures durant lesquelles les participants réalisaient des exercices cognitifs de mémoire et de raisonnement puis participaient à une séance au cours de laquelle on leur montrait des activités physiques qu'ils pouvaient ensuite reproduire chez eux, avec pour objectif de les inciter à augmenter leur activité quotidienne ainsi que des conseils nutritionnels. Ces séances avaient lieu deux fois par semaine durant le premier mois,

une fois par semaine durant le deuxième puis une fois par mois jusqu'à la fin des trois années de suivi.

A l'issue de l'étude, les résultats sur 1525 sujets sont mitigés : si l'analyse séparée des trois interventions n'a pas montré la supériorité d'une des approches par rapport au placebo, les résultats se sont avérés encourageants si l'on regroupe les données des deux groupes ayant reçu l'intervention multidomaine.

Au total, l'intervention n'a pas démontré une efficacité significative auprès de la population recrutée, avec l'intensité et la durée qui avaient été définies dans le protocole. Mais chez les personnes qui présentaient un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer (score CAIDE >=6) et celles qui présentaient des plaques amyloïdes au PET-scan un bénéfice de l'intervention multidomaine est observé, reste à le confirmer. Les participants de cette étude sont toujours suivis.

Etude FINGER

Cette étude interventionnelle multicentrique finlandaise [224] a suivi les participants pendant 2 ans afin de déterminer si les conseils nutritionnels prônant une alimentation saine, l'activité physique, l'entraînement cognitif et la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires permettaient de prévenir les troubles cognitifs, la démence et l'incapacité chez des sujets âgés présentant un risque accru de démence (score CAIDE >=6). Cet essai randomisé mené en Finlande a inclus 1260 personnes, âgées de 60 à 77 ans, la moitié dans le groupe d'intervention et les autres sujets dans un groupe contrôle, recevant seulement des conseils de santé. Cette intervention intensive consistait en des réunions régulières avec des médecins, des infirmières et d'autres professionnels de la santé, incluant des conseils nutritionnels collectifs et nutritionnels, des séances d'activité physique musculaire et aérobique, des sessions de stimulation cognitive et une gestion active des troubles métaboliques et vasculaires.

Après 2 ans d'intervention, les résultats globaux des tests cognitifs dans le groupe d'intervention étaient 25% plus élevés que dans le groupe témoin, avec une amélioration significative pour les fonctions exécutives et le traitement de l'information mais pas sur la mémoire.

Cette étude est donc le premier grand essai contrôlé randomisé montrant qu'un programme intensif ciblant les principaux facteurs de risque modifiables identifiés dans les démences pourrait être en mesure de prévenir le déclin cognitif chez les personnes âgées qui sont à risque de démence.

Etude HATICE (en cours)

Une nouvelle étude multinationale (Pays-Bas, Finlande, France, FP7 UE) vient de débuter en 2015, l'essai HATICE (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly)[11]. L'objectif est de déterminer si une intervention multidomaine visant à optimiser l'autogestion des facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets âgés, délivrée via une plateforme Internet interactive et un conseiller, est susceptible d'améliorer le profil de risque de maladies CV ainsi que le déclin cognitif. La population incluse est âgée de plus de 65 ans et doit présenter au moins 2 facteurs de risque CV ou un antécédent de diabète. L'accès à la plateforme Internet permet de sélectionner ses priorités de

[11] Richard E et al. (2016). Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly: the HATICE randomized controlled trial for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment. *BMJ Open.* 6(6):e010806. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010806.

santé, de se fixer des objectifs, de suivre sa progression, de disposer d'informations sur la santé. Les sujets bénéficient de l'accompagnement d'un conseiller qui réalise un entretien à l'inclusion puis un accompagnement à distance (messages, appel à 12 mois). Le critère de jugement principal est un score composite de risque CV. Ce nouvel essai correspond à l'approche européenne de la prévention avec des interventions non médicamenteuses alors que les études Nord-Américaines ciblent des groupes particuliers (prédisposition génétique…).

L'analyse de toute la littérature disponible nous permet d'être plutôt optimiste car :

1) Le passage d'étude visant à réduire l'incidence des démences à des études visant à retarder le déclin cognitif a permis d'obtenir de plus en plus de résultats positifs, même avec des effectifs limités. Les nouvelles études commencent à travailler sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ;
2) Alors que les études les plus anciennes portaient sur des populations à risque, les nouvelles études sont menées en population générale ;
3) La méthodologie des essais s'est améliorée.

Mais cet optimisme doit être pondéré, aucune étude, négative ou positive, n'a été reproduite dans les mêmes conditions. Toutes les études, même positives, peuvent être remises en question d'un point de vue méthodologique (ex : petit échantillon, courte durée, 4 études positives pour 4 négatives, effet sur le biomarqueur et pas la cognition…). De plus, il n'y a aucune confirmation d'études positives dans des conditions positives.

La prévention de la démence ou du déclin cognitif avec une intervention telle que décrite dans les études ne fonctionne pas. Cela peut s'expliquer soit par l'absence de lien entre l'exposition et la démence ou soit parce que l'essai monté n'est pas adapté. L'essai randomisé est le « gold standard » car non biaisé, groupe comparable en insu, attribution de traitement identique en tout point (sauf pour le principe actif) entre 2 groupes. Or, dans les interventions non médicamenteuses, ceci n'est pas possible : effet coach, placebo non disponible… Tout ce qui fait la qualité de l'essai randomisé n'existe pas ici. La notion de preuve d'efficacité est remise en question dans ce type d'étude d'intervention non-médicamenteuse. On peut ainsi proposer la mise en place de recommandations en se basant sur l'évidence épidémiologique quand on dispose d'un nombre important d'études positives et de qualité pour un facteur donné et qu'un bénéfice global pour la santé est attendu. Même si certaines interventions ne sont pas bénéfiques sur la cognition, elles le sont pour d'autres pathologies. La seconde attitude est de ne rien recommander car aucun lien de cause à effet n'est démontré, en raison des problèmes méthodologiques inhérents aux études interventionnelles non médicamenteuses. L'essai interventionnel randomisé ne peut plus être considéré comme l'étalon (exemple : la recommandation « *manger 5 fruits et légumes par jour* » protège du cancer mais n'est fondée sur aucun essai interventionnel). Il faudrait peut-être changer de paradigme et se baser sur d'autres moyens pour aboutir à des conclusions, notamment sur des convergences suffisantes à partir d'essai observationnel (conditions différentes, relation dose-effet…).

3) L'impact économique de la prévention des maladies d'Alzheimer

Les chapitres précédents ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer dont certains sont accessibles à la prévention. La question posée ici est de savoir quel serait l'impact économique d'actions sur ces facteurs de risque. Toutefois, le nombre d'études qui se sont intéressées à l'impact médico économique de la prévention dans le cadre de la maladie d'Alzheimer est extrêmement limité et il est donc difficile d'en avoir une vision claire.

Concernant la prévention primaire et en particulier les actions visant à réduire les facteurs de risque évitables liés aux comportements (alimentation, exercice physique), une seule étude, sur données américaines évalue l'impact économique et l'impact sur la santé de la diminution de certains facteurs de risque [188]. Les auteurs simulent 4 scénarios : une diminution de 10% respectivement de la prévalence du diabète, de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires et une diminution de 10% de l'IMC. Ils montrent que la baisse de la prévalence de ces facteurs de risque conduit à une diminution du risque de maladie, une apparition plus tardive, une réduction de la durée et une diminution des coûts de la maladie d'Alzheimer. En revanche, d'autres études assez nombreuses [38 par exemple] évaluent l'impact de la prévention primaire à partir de la diminution des facteurs de risque (alimentation, sel, nourriture grasse, HTA …) pour les maladies cardiovasculaires. Pour Barton [38], chaque baisse, même minime de la prévalence d'un facteur de risque conduit à des économies considérables, à une diminution des évènements cardiovasculaires et à une amélioration de l'état de santé de la population.

La question de l'intérêt de la prévention secondaire, et donc du dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer ne se poserait réellement que si l'on disposait de traitements efficaces, permettant de ralentir voire stopper l'évolution de la maladie. De tels traitements n'existent pas à ce jour. Toutefois, si de telles interventions existaient, le timing de l'intervention serait crucial pour l'impact économique d'un traitement. C'est ce qu'ont montré Barnett *et a*l dans une étude qui modélise l'impact économique qu'auraient des interventions précoces sur la maladie d'Alzheimer (jusqu'à 9 ans avant le stade actuel de diagnostic de la maladie) [37]. Concernant les traitements symptomatiques, les auteurs soulignent l'intérêt d'interventions très précoces qui seraient le plus coût efficaces si elles étaient appliquées dès qu'il est possible de faire le diagnostic de la maladie. Pour les interventions modifiant l'évolution de la maladie, le maximum de coût efficacité serait obtenu si elles intervenaient suffisamment tôt et donc avant le moment où le déclin cognitif s'accélère.

V. POLITIQUES ET PROGRAMMES DE PREVENTION NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

1) Points de vue de quelques acteurs de la prévention en France

a) Actions d'information / sensibilisation réalisées par SPF : Le Bien-Vieillir [12]

Santé Publique France (SPF) a développé un modèle écologique de prévention et d'éducation à la santé en coopération avec le Québec, dans l'esprit de la charte d'Ottawa de 1986 et du réseau mondial « Villes amies des aînés ». Cinq axes stratégiques d'intervention confèrent aux personnes âgées les moyens de faire des choix éclairés en santé et de promouvoir des actions individuelles et collectives de prévention et d'éducation pour la santé :

- Encourager les actions dans les communautés ;
- Créer des environnements favorables ;
- Organiser en intersectorialité et pluridisciplinarité des actions Vieillir en bonne santé ;
- Élaborer une politique Vieillir en bonne santé cohérente et volontariste ;
- Le « vieillissement réussi » est abordé comme l'aptitude d'un individu à maintenir trois composantes, à la fois inter-reliées et partiellement indépendantes, qui respectent une certaine hiérarchie : Réduire les risques de maladie et de handicap (incapacité), maintenir ses capacités physiques et cognitives, poursuivre son engagement dans une vie sociale (participation sociale). Ainsi, l'absence de maladie facilite le fonctionnement intellectuel et l'activité physique qui, à leur tour, favorisent l'engagement.

Par ailleurs, Glass et Balfour[13] préconisent d'opérationnaliser les actions de prévention et d'identifier en amont chez les personnes âgées les ajustements positifs (la flexibilité, l'adaptabilité, la disponibilité des ressources, les occasions de croissance personnelle) et les éléments d'ajustement négatifs (les pressions telles que les obstacles physiques, l'inaccessibilité, l'inadéquation des ressources et le stress social). Le Bien vieillir est un processus dynamique d'ajustement permanent de la personne âgée à son environnement. Santé Publique France prend en compte les recommandations du Groupe de travail européen « Healthy Ageing » :

- Continuer à entretenir, voire améliorer son capital intellectuel, physique, social et psychique,
- Prévenir les maladies survenant avec l'âge en adoptant un mode de vie adapté,
- Prendre en charge précocement les maladies ou les troubles qui sont susceptibles d'entraîner une incapacité,
- Avoir une activité physique ou sportive régulière,
- Adapter son alimentation selon les principes du Programme National Nutrition Santé (PNNS),
- Adapter son environnement physique et social,
- Conserver une vie sociale riche et des liens intergénérationnels,
- Lutter contre l'isolement,
- Valoriser les notions de projet de vie, d'estime de soi, d'adaptation au changement.

---

[12] Eléments issus de l'audition HCSP de Mme Hamel, Santé Publique France, le 1er Juin 2017.

[13] Glass T.A and Balfour J.L. (2003). Neighborhoods, Aging, and Functional Limitation. In: Kawachi I and Berkman L.F (Eds.). Neighborhoods and health. New York : Oxford University Press, 303-334.

Sur ces bases, Santé publique France a développé un programme « 2017 Personnes âgées », avec un volet prévention et promotion de la santé. Il vise les objectifs suivants :

- Améliorer les connaissances sur la santé des personnes âgées ;
- Agir sur les déterminants du bien vieillir en direction de la population des personnes âgées autonomes, notamment les plus précaires ;
- Evaluer et expérimenter.

Différents outils sont diffusés à l'adresse des professionnels et du grand public. On notera notamment le site Internet www.Pourbienvieillir.fr. et le guide d'aide à l'action pour les Actions collectives "Bien vieillir", destiné aux décideurs, responsables de service prévention, chargés de développement des actions collectives et à tous les intervenants impliqués dans le domaine de l'avancée en âge et la réalisation d'actions collectives.

b) Autres acteurs

Le concours des mutuelles et des caisses de retraites peut être à rechercher et à renforcer :

La FNMF (Fédération nationale de la mutualité française) a déclaré attendre des recommandations en matière de prévention des MAMA. Les caisses de retraite ont déclaré unanimement, lors de la journée nationale inter-régimes du bien vieillir[14]: «Depuis plusieurs années, la CNAV (Caisse nationale d'assurance vieillesse), la MSA (Mutualité sociale agricole), le RSI (Régime social des indépendants), l'AGIRC (Association générale des institutions de retraite des cadres) et l'ARRCO (Association pour le régime de retraite complémentaire des salariés) développent des actions de prévention de la perte d'autonomie auprès de leurs retraités, qui prennent en compte l'ensemble des composantes du bien vieillir : prévention relative aux comportements et modes de vie à travers les questions d'alimentation, de sommeil, de prévention des chutes, de prévention destinée à lutter contre l'isolement, la solitude et la précarité, de prévention touchant à l'environnement de la personne, en particulier son logement ». Mais il n'existe pas de référentiel pour guider ces actions de prévention des MAMA.

Un rôle pour l'hôpital?

« La prévention n'est pas la vocation première de l'hôpital ; or, elle pourrait avoir sa place et son espace », a indiqué Stéphanie Pistre, directrice du Club des acteurs de la prévention (16 mai 2017, Agora / Paris Healthcare Week). Dans l'idée de sortir les établissements de santé du « tout curatif » et considérant le potentiel du temps passé par l'usager dans les salles d'attente des hôpitaux, l'association a imaginé un projet-pilote baptisé « Corner prévention à l'hôpital ». À l'image d'un espace relais, il s'agit de créer un lieu dédié à la prévention. L'idée du « corner » est de proposer « une information ciblée et personnalisée pour tous », usager comme professionnel, pour une prévention « ludique, attractive et accessible ». Des kits d'information seront fournis en fonction de l'âge de la personne, des ateliers et « minilabs » seront proposés, de même que des « massive open online courses » (Mooc) et des vidéos de bonnes pratiques. Et diverses thématiques seront abordées : dentaire, nutrition, activité physique et sportive, diabète, tabac, prévention cardiovasculaire...

[14] p. 64 Solitude et Maladie d'Alzheimer – décembre 2004 à novembre 2016 DOSSIER THEMATIQUE – décembre 2016 – N°4 – Fondation Médéric Alzheimer – Aider à anticiper et à vivre avec la Maladie d'Alzheimer.

Proposé au bureau de la Fédération Hospitalière de France (FHF) Ile-de-France, le concept a été accueilli favorablement. L'hôpital change en effet de paradigme "avec une responsabilité plus populationnelle et territoriale", a rappelé Philippe Soulié, délégué régional de la fédération francilienne. Il y voit aussi une opportunité dans le cadre du développement du service civique dans les hôpitaux. Les jeunes inscrits dans cette démarche seraient préalablement formés par le Club des Acteurs de la Prévention[15] pour devenir des ambassadeurs de la prévention. Dès lors, la Fédération lancera en septembre 2017 un appel à candidatures pour distinguer quatre à cinq établissements volontaires. Le déploiement du projet débuterait alors concrètement début 2018.

Selon Mathieu Ceccaldi, président de la fédération des CMRR, la prévention secondaire concerne plutôt les consultations mémoires, avec l'identification de sujets à risque en distinguant la prévention du déclin cognitif et la prévention de la maladie. Sur le premier point, un certain nombre de personnes viennent en consultation mémoire, car elles craignent un déclin cognitif et font l'objet d'un bilan. Certaines sont porteuses de facteurs de risque (comorbidité…) et une personne ou une structure doit nécessairement être le référent de la consultation mémoire pour conseiller les personnes sur les facteurs susceptibles d'accélérer ou de retarder le déclin cognitif. Les consultations mémoires sont des consultations hospitalières. Une équipe pluridisciplinaire semble nécessaire, distincte de l'équipe de la consultation mémoire, apportant des éléments au médecin généraliste pour la prise en charge de ces personnes à risque. Il est effectivement important d'impliquer le médecin généraliste dans ce processus. Les spécialistes de la mémoire ne deviendront pas les spécialistes de la prévention des facteurs de risque, mais ils sont des spécialistes de la prévention de la maladie.

2) Les plans Alzheimer et le plan Maladies neurodégénératives

La prévention a été une des grandes absentes des différents plans sur la maladie d'Alzheimer qui se sont succédé depuis 2003 :

- Programme pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, 2001-2003. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ;
- Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007. Ministère des Solidarités de la Santé et de la Famille ;
- Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012.

Une seule mesure dans ce dernier plan faisait référence à la prévention des problèmes de santé chez les aidants (Mesure 50). Par contre le volet recherche de ces plans a favorisé la recherche observationnelle sur les facteurs de risque en soutenant les cohortes en cours.

Le Plan National Maladies Neuro-Dégénératives (PNMD) 2014-2019, comprend 4 axes stratégiques, 12 enjeux, 96 mesures. Porté par le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des droits des Femmes, le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement supérieur, et de la Recherche, il est principalement centré sur l'amélioration de la qualité de vie et la réponse aux attentes des patients et de leurs familles et **n'aborde pas directement la prévention primaire**. Son ambition est tournée vers l'amélioration de la performance du système de santé, pour mieux

[15] Site Internet : http://les-acteurs-de-la-prevention.fr/wp-content/uploads/2015/05/Livre-Blanc-Acteurs-de-la-Prévention1.pdf

accompagner et prendre en charge les patients et leur entourage, dans le cadre de parcours de santé de qualité.

Bien que la prévention primaire ne soit pas directement abordée dans ce plan certaines mesures incluent des aspects de prévention. Les mesures 6 (Agir sur les facteurs de risque de dégradation de l'état de santé) et 13 (Améliorer la qualité, la régularité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient et prévenir les risques d'effets secondaires) ; la mesure 20 (Mobiliser davantage les services d'aide et d'accompagnement à domicile dans la politique d'accompagnement des personnes malades et inscrire leur action au service du parcours de santé) ; les mesures 53 et 54 (sur les difficultés de l'insertion professionnelle et les conséquences de la désinsertion, et le repérage par la médecine du travail) ; la mesure 85 sur les innovations technologiques (Permettre aux patients atteints de MND de bénéficier des innovations technologiques). Cependant il s'agit souvent dans ces mesures plus de prévention secondaire ou de repérage de troubles que de prévention primaire.

Les quatre grands axes stratégiques sont :

1) Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire.
2) Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences personnelles et sociales sur la vie quotidienne.
3) Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives.
4) Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé.

L'axe 3 concernant la recherche comprend un enjeu (N°11) visant à mieux comprendre les maladies neurodégénératives pour prévenir leur apparition et ralentir leur évolution : rechercher des déterminants, renforcer les cohortes pour mieux comprendre les maladies, identifier les facteurs de risques pour les MND dans les études en population générale (mesure 74), tester l'efficacité des interventions non-médicamenteuses (mesure 83 : le plan facilitera les essais hors produits de santé ou à faible niveau d'intervention, création d'un registre des essais cliniques hors produits de santé).

Certaines actions concernent plutôt la prévention secondaire, pour éviter la perte d'autonomie, mais pourraient également s'appliquer en prévention primaire, sans démonstration d'efficacité. Une bonne prise en charge peut par exemple éviter le désengagement de la vie sociale.

3) Le projet de plan de lutte de l'OMS contre les démences (2017-2025)

Depuis 2012, l'OMS et Alzheimer Disease International [232], ont défini la démence comme une priorité de santé publique au niveau mondial. Les pays sont encouragés à renforcer leurs systèmes de santé et les politiques de prise en charge de la démence.

Dans son rapport de décembre 2016, l'OMS rappelle les différents facteurs de risque de la démence : inactivité physique, obésité, déséquilibre alimentaire, consommation de tabac, consommation d'alcool, diabète et hypertension. D'autres facteurs sont rappelés : dépression, bas niveau d'étude, isolement social et inactivité cognitive. A cela s'ajoutent des risques génétiques et le fait que les femmes soient plus touchées que les hommes. L'OMS rappelle qu'actuellement, l'écart est large entre le besoin de prévention, de traitement et de prise en charge pour la démence et les

prestations effectivement proposées. Le manque de sensibilisation et de compréhension de la démence est souvent à l'origine de la culpabilité, ce qui entraîne une stigmatisation et des obstacles au diagnostic et aux soins.

La vision du projet de plan d'action de l'OMS pour 2017-2025 est un « monde dans lequel la démence est « prévenue » (empêchée) et les personnes atteintes de démence et leurs soignants vivent bien et reçoivent les soins et le soutien dont ils ont besoin pour réaliser leur potentiel avec dignité, respect, autonomie et égalité ».

Le projet de plan rappelle les grands principes et en particulier l'importance de l'empowerment des patients et de leurs aidants et l'importance d'une action multisectorielle, de collaboration de tous les champs tant de la santé que du social, de l'éducation, de l'emploi, de la justice, du domicile/logement, des partenariats, de la société civile et des acteurs privés.

Exemples d'actions proposées :

- Soutenir et renforcer les associations de patients, aidants, professionnels de santé et favoriser les partenariats avec les organismes d'assurance maladie en tant que partenaires dans la prévention et la prise en charge de la démence.
- Les programmes de sensibilisation à la démence devraient favoriser une compréhension précise de la démence et de ses divers sous-types en tant que maladie clinique, réduire la stigmatisation et la discrimination associées à la démence, éduquer les personnes à reconnaître les symptômes précoces et les signes de démence et accroître la connaissance du public des facteurs de risque associés à la démence, favorisant ainsi des modes de vie sains et des comportements de réduction des risques (objectif : « *100% des pays auront au moins une campagne de sensibilisation publique sur la démence pour favoriser l'acceptation de la démence dans la société* »- recours aux mass-médias pour les campagnes).
- Réduire l'exposition aux facteurs de risques modifiables dès l'enfance et pendant toute la vie, pour renforcer les capacités individuelles et permettre aux populations de faire les meilleurs choix de santé et adopter une hygiène de vie plus saine.
- Il est rappelé le consensus croissant sur le fait que les mesures suivantes sont protectrices et peuvent réduire le risque de déclin cognitif et de démence : augmenter l'activité physique, prévenir et réduire l'obésité, promouvoir des régimes équilibrés et sains, cesser le tabagisme et l'utilisation nocive de l'alcool, favoriser l'engagement social, la promotion des activités de stimulation cognitive et de l'apprentissage ainsi que la prévention et la gestion du diabète, de l'hypertension, en particulier en milieu de vie, et la dépression.
- Développer la formation aux professionnels de la santé, en particulier de premier recours, pour améliorer leurs connaissances et pratiques pour une gestion proactive des facteurs de risques modifiables de la démence, lors de la conduite de conseils sur la réduction des risques.

4) Analyses des plans et expériences en cours dans différents pays

En annexe 6, un tableau présente les grandes lignes stratégiques des plans et programmes analysés selon leur niveau d'intérêt pour la prévention primaire des MAMA.

a) Les modèles de gouvernance

Les porteurs des plans ou programmes identifiés sont en général les instances nationales, Ministères de la Santé, Gouvernements en collaboration ou non avec des centres de recherches et les associations nationales Alzheimer (Exemples : Australie, Canada, Italie).

En Italie, le ministère italien de la Santé agit en étroite coopération avec les régions (secteurs de la santé et du secteur social), l'Istituto Superiore di Sanità et les trois principales associations nationales de patients et de soignants (www.alzheimer.it, www.alzheimer-aima.it ; www.alzheimeruniti.it). En Corée, c'est une collaboration entre Ministère de la Santé et du Bien-être Social et de « Alzheimer's Association Korea ». Pour la Suisse, il s'agit de l'Office Fédéral de la Santé Publique. En Israël, on trouve un groupe d'experts pluridisciplinaires (« Interdisciplinary, Inter-Organizational Group of Experts (Jenny Brodsky et al.) ».

Pour les Etats-Unis, des recommandations sont établies au niveau fédéral (Center for Disease Control and Prevention - CDC[16], en association avec des associations «Alzheimer».), et chaque Etat met en place sa politique et son programme (par exemple : State of Alaska, Department of Health and Social Services and the Alaska Native Tribal Health Consortium).

Au Royaume Uni, le National Institute for Health Care Excellence (NICE) a précisé des guidelines très documentées qui servent de bases aux pays membres (exemple : au Pays de Galles : National Dementia Vision for Wales / Dementia Supportive Communities / Alzheimer's society).

b) Types de stratégies : contenu des programmes

Globalement, l'OMS, le CDC et le NICE sont les principales institutions fournissant des guidelines les plus complètes et servant de références pour l'élaboration de programmes tant pour leurs états membres que pour tout autre pays.

Ainsi, l'ensemble des stratégies nationales analysées reprennent en général les facteurs de risques relayés par l'OMS : le manque d'exercice, le diabète, l'hypertension, la consommation de graisse alimentaire, l'hypercholestérolémie et l'obésité.

Concernant les objectifs des programmes, on observe une tendance à la résolution de « l'urgence », à savoir l'amélioration de la prise en charge des personnes déjà diagnostiquées, et de leurs aidants. Tous les plans ont des volets concernant la prise en charge des patients.

En ce qui concerne la prévention, les principaux objectifs retrouvés dans les plans sont centrés sur la sensibilisation (« awareness »), et l'information du grand public sur les facteurs de risques de la maladie.

Sur l'ensemble des 20 plans, programmes analysés (y compris recommandations OMS, NICE et CDC) (cf. figure 6), 10 sont d'intérêt important pour l'élaboration d'une stratégie de prévention, (c'est-à-dire avec un versant prévention, et/ou des recommandations en matière de prévention),

[16] Site Internet : http://www.alz.org/publichealth/road-map.asp

cinq ont été notés avec un intérêt moyen pour l'élaboration d'une stratégie de prévention et cinq sont des plans principalement axés sur la prise en charge des patients Alzheimer.

Figure 6 : Répartition des programmes/plans en fonction de leur contenu en matière de prévention (=niveau d'intérêt pour l'élaboration d'une stratégie de prévention).

Intérêt important pour la prévention	**Intérêt moyen pour la prévention**	**Prise en charge patients +++**
Angleterre Australie Canada *(programme recherche)* Ecosse Finlande Luxembourg Suisse **RECOMMANDATIONS :** ● **OMS** ● **UK (NICE)** ● **USA (CDC)**	Canada Corée du Sud Ex : Alaska (USA) Irlande Japon / Kyoto	Belgique/Wallonie Genève Israël Italie Pays de Galles (Wales)

De nombreux sites Internet ressources « nationaux » comportant des recommandations pour le grand public, mais également pour les autorités régionales, locales, étatiques, pour les professionnels de santé, ont été retrouvés :

- Aux USA : le site http://www.alz.org apporte de nombreuses recommandations et outils pour les porteurs de programme. On retrouve par exemple :
  - http://www.alz.org/publichealth/downloads/spotlight-heart-health.pdf
  - http://www.alz.org/documents_custom/public-health/public_health_agenda_brochure.pdf
  - Site Internet très complet, qui s'adresse aux professionnels notamment pour le dépistage précoce (« les 10 signes ») : http://www.alz.org/10-signs-symptoms-alzheimers-dementia.asp.
- En Australie : https://yourbrainmatters.org.au/
- En Ecosse : www.goodforyourbrain.org
- Au Canada : http://www.alzheimer.ca/fr
- Au Royaume-Uni : http://www.healthcheck.nhs.uk/commissioners_and_providers/ (pour les professionnels) ou http://www.nhs.uk/livewell/mentalhealth/Pages/Mentalhealthhome.aspx (pour des conseils de bien être…).

c) Types d'actions identifiées selon les différents pays

L'ensemble des plans, programmes analysés ont comme finalités : la sensibilisation du public, le diagnostic précoce, l'accès aux soins, l'amélioration de la prise en charge et/ou des prestations de soins centrées sur le patient, l'amélioration du soutien des aidants naturels, et la recherche. Mais plusieurs programmes ne comportent pas l'ensemble des volets et sont davantage centrés sur les soins/la prise en charge de patients diagnostiqués.

La prévention primaire passe par l'information, la sensibilisation, l'auto-renforcement des capacités des individus, des connaissances des facteurs de risque, et des facteurs protecteurs de la santé du cerveau et de l'impact sur le développement de la maladie. Les principaux facteurs de risque précisés par le rapport de l'OMS sont repris dans les programmes. Les informations diffusées visent à donner aux personnes les connaissances et moyens de prendre les décisions qui les concernent.

Les volets « Prévention » des programmes visent à promouvoir les liens entre un style de vie sain et la réduction des risques de démence. Le mode de vie modifiable et les facteurs de risque de démence sont souvent évoqués comme des facteurs qui retardent l'apparition de la démence. Au-delà de la prévention, il s'agit également de développer la promotion de la santé « mentale », au sens :

- Sensibilisation - Accès à l'information
- Promotion de la santé du cerveau.
- Campagne de « bien vieillir en santé »
- Campagne pour s'occuper de sa santé physique mais également de sa santé « mentale ».
- Prévention secondaire / Contribuer à prévenir ou à retarder l'apparition de la démence en réduisant les risques, en organisant un diagnostic précoce et dépistage/reconnaissance des signes, des symptômes, des troubles de la mémoire.
- En proposant des conseils en toutes occasions (bilans de santé, rencontre avec les professionnels de santé…).

En Australie, les recommandations de prévention partent du fait que les facteurs de risques des maladies chroniques y compris la démence, sont identiques, comme le montre le tableau ci-dessous(43).

Figure 7: Tableau décrivant les facteurs de risques de différentes maladies chroniques (in : Towards a National Dementia Preventative Health Strategy Australia).

CHRONIC DISEASE	MODIFIABLE RISK FACTORS							
	Diet	Weight	Physical inactivity	Blood Pressure	Cholesterol	Blood sugar	Smoking	Alcohol
Dementia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Heart disease	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Type 2 diabetes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Stroke	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Chronic kidney disease	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Le NICE (42) propose dans ses recommandations (Guidelines) de retarder l'apparition de la démence, la dépendance et la fragilité, par des mesures de prévention qui s'adressent aux personnes aux âges moyens de la vie (40-64 ans), visant les facteurs de risque évitables proposés à des moments clés de la vie (retraite, ménopause…) pour permettre des changements de comportements.

En 2011, une revue de littérature visant à proposer un cadre international pour la lutte contre Alzheimer [257], précisait dans les facteurs de réussite (leviers) des politiques, l'importance de prévoir des fonds pour la mise en œuvre de toutes les recommandations énoncées dans les plans d'Alzheimer. Les auteurs précisent que les plans qui ont le plus de succès dans la mise en œuvre sont ceux qui prévoient et financent les ressources. Par ailleurs, un autre levier identifié est la collaboration, le partenariat : les gouvernements ne peuvent pas mettre en œuvre seuls les programmes. Les organisations de plaidoyer et en particulier les associations regroupant malades et familles ont contribué à l'élaboration de nombreux plans nationaux. Les partenariats publics-privés se révèlent généralement essentiels dans l'avancement des initiatives, en particulier lorsque les ressources sont limitées. Les fournisseurs de soins, les chercheurs, les médecins, les entreprises pharmaceutiques, les entreprises de biotechnologie et les personnes atteintes de démence et leurs familles jouent également un rôle important dans l'élaboration de plans adaptés aux besoins individuels du pays.

d) Les publics concernés

Les actions de prévention primaire touchent généralement l'ensemble de la population pour les actions de sensibilisation, de diffusion d'informations concernant les facteurs de risque. Quelques spécificités sont à noter pour des actions plus précises :

- La Corée du sud vise également les enfants « Former des milliers de personnes, y compris des enfants, pour reconnaître les symptômes et soigner les personnes atteintes de démence ».
- L'Alaska propose de créer des environnements de soutien qui favorisent les comportements sains et autonomes des individus, les familles, les écoles et les communautés.
- En Angleterre : Le NHS Health Check comporte une composante obligatoire de sensibilisation à la démence pour les personnes de plus de 65 ans lors des bilans prévus tous les 5 ans.
- En Finlande : Inclusion de l'information sur la promotion de la santé du cerveau, dans l'éducation à la santé publique dispensée dans les écoles préscolaires, primaires et secondaires, les collèges, lycées et les établissements d'enseignement professionnel.
- Au Royaume Uni : le NICE recommande de réaliser des actions d'informations auprès de publics vivant des changements substantiels de vie, c'est-à-dire entre 40 et 65 ans : nouveaux retraités, parents vivant le départ d'un enfant de la maison, femme en période de ménopause… Moments où les gens peuvent envisager d'adopter de nouveaux comportements sains ou risquent d'adopter des problèmes malsains.

e) Place de l'évaluation dans les plans

En matière d'évaluation, si elle est globalement toujours évoquée dans les documents, aucun rapport de résultats n'a été retrouvé sur les sites présentant les plans (ou sites reliés). Cependant, les

plans et programmes sont relativement récents et n'ont donc peut-être pas encore été évalués. Enfin, peu d'indicateurs ont été précisés.

Le Programme de la Suisse détaille les besoins en matière d'informations à fournir pour l'évaluation future :

- Meilleure représentation de la démence dans les statistiques de santé existantes ;
- Définition et installation d'un système de monitorage, avec une actualisation des données ;
- Informations sur la prévalence en matière de démence, sur l'offre et la demande de projets adaptés aux besoins tout au long de la chaîne de prise en charge depuis le dépistage précoce jusqu'à la fin de vie.

Sur la base de ces résultats, les coûts pourraient également être mieux quantifiés.

En matière d'objectifs chiffrés, l'OMS fixe dans son rapport de 2016, les résultats à atteindre, en lien avec les facteurs de risque des MAMA :

- Réduction relative de 10% de la prévalence de l'inactivité physique ;
- Réduction relative de 30% de la prévalence du tabagisme actuel chez les personnes âgées de 15 ans et plus ;
- Réduction relative d'au moins 10% de l'utilisation nocive de l'alcool, le cas échéant, dans le contexte national ;
- Suspendre la hausse du diabète et de l'obésité ;
- Réduction relative de 25% de la prévalence de la pression artérielle élevée ou de la prévalence de la pression artérielle élevée selon les circonstances nationales ;
- Réduction relative de 25% de la mortalité globale due aux maladies cardiovasculaires, au cancer, au diabète ou aux maladies respiratoires chroniques.

VI. ACTIONS et RECOMMANDATIONS

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail sous l'égide du HCSP et sont basées sur une analyse de la littérature, des recommandations internationales, des actions conduites dans d'autres pays et des avis d'experts. Elles ont pour champ la prévention de l'ensemble des pathologies démentielles (c'est à dire la maladie d'Alzheimer mais aussi toutes les maladies apparentées neurodégénératives ou vasculaires menant à un syndrome démentiel), à l'exclusion des rares causes curables de démence. Elles recouvrent des actions visant à prévenir ou retarder la survenue d'un déclin cognitif et/ou à retarder son aggravation et donc l'entrée dans la démence. Elles n'abordent pas la question du dépistage de ces troubles ni la prise en charge des personnes atteintes de syndrome démentiel ou de leurs aidants.

Considérant que :

- La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont une priorité nationale et mondiale de santé publique, notamment de par leur coût humain, social et économique, et leur charge importante pour notre société, aux alentours de 1,5% du PIB. La prévalence de ces maladies augmentant avec l'âge, cette charge est amenée à encore augmenter dans les prochaines décennies du fait du vieillissement attendu de la population française ;
- La méconnaissance de ces maladies, leur caractère tabou et leurs représentations négatives sont partagés par une majorité du grand public et des professionnels de santé pouvant mener à une discrimination des personnes malades ;
- Les hypothèses étiologiques de ces maladies sont plurifactorielles ;
- L'existence d'un continuum évolutif de ces maladies (déclin cognitif progressif puis démence) permet d'envisager des actions à plusieurs niveaux ;
- L'utilisation des biomarqueurs relève actuellement uniquement du domaine de la recherche ou du diagnostic différentiel dans les centres spécialisés, mais enrichit la connaissance sur les modes d'action potentiels de prévention ;
- **Les facteurs associés à un risque augmenté de survenue de démence sont** :
  - La présence de facteurs de risque cardiovasculaires aux "âges médians de vie " (40-60 ans) : hypertension artérielle, diabète, et, avec un plus faible niveau de preuve, le tabac, l'hypercholestérolémie, l'obésité ou l'athérosclérose ;
  - La consommation de benzodiazépines, de médicaments à visée anticholinergique chez les personnes âgées (à partir de 65 ans) ;
  - et de manière moins étayée/plus controversée :
    - la dépression,
    - les troubles auditifs,
    - l'hypovitaminose D,
    - la vie dans un quartier défavorisé ou l'appartenance à un groupe socialement vulnérable ;

- **Les facteurs associés à une réduction du risque de démence, classés du plus au moins étayés, sont les suivants** :
    - un niveau d'éducation plus élevé permettant une réserve cognitive plus importante, et probablement une meilleure connaissance du système de santé et un meilleur accès aux soins ;
    - le régime dit méditerranéen, les aliments riches en AGPI n-3 ;
    - l'activité physique ;
    - les activités sociales et de loisirs ;
- L'absence de traitement curatif actuel de ces maladies rend prioritaire des actions de prévention d'autant plus que les études épidémiologiques observationnelles ont mis en évidence des facteurs modifiables associés au déclin cognitif et au risque de survenue de démence, quel que soit son cadre diagnostic (maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées).

La nature causale de ces associations n'est pas démontrée. De nombreux biais sont possibles dans toutes ces études observationnelles, notamment des biais protopathiques sont suspectés pour les travaux sur les médicaments et la dépression. Il reste encore de nombreuses interrogations, en particulier concernant la temporalité des associations (fenêtre pour la prévention), les mécanismes impliqués, les interactions entre les facteurs et la place des biomarqueurs.

- Les études interventionnelles, étant donné la difficulté même de l'objet de prévention qu'est la démence nécessitant notamment un suivi sur des dizaines d'années, offrent peu de données probantes :
    - Peu d'actions spécifiques sur ces facteurs modifiables ont démontré de manière scientifiquement probante une efficacité sur la survenue d'un déclin cognitif et/ou d'une démence. Seule la prise en charge d'une hypertension artérielle a démontré clairement une association avec une réduction de la survenue de démence/déclin cognitif, ainsi que le régime méditerranéen sur la survenue d'un déclin cognitif ;
    - Les résultats des interventions multidomaines (combinaison variable d'actions préventives dans les domaines de l'alimentation, l'activité physique, la cognition et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires) sont porteurs d'espoir mais doivent être confirmés pour mieux en définir à la fois la population cible et les composantes optimales.
- A contrario, l'observation des tendances à la baisse de la fréquence des MAMA pourrait être considérée comme une démonstration grandeur nature, en vie réelle, de l'efficacité de la prévention, la principale hypothèse explicative de cette diminution passant par une amélioration du niveau d'éducation, de la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, notamment l'HTA, et une amélioration globale des conditions et de l'hygiène de vie, notamment l'alimentation.
- L'action sur les facteurs de risque cardio-vasculaires, l'alimentation, l'activité physique permet aussi une prévention d'autres maladies chroniques notamment cardiovasculaires et cancers avec un rapport bénéfice/risque largement favorable.

- Les personnes socialement vulnérables (faible niveau éducatif, isolement social, vie dans les quartiers défavorisés) sont à la fois exposées au risque de MAMA, de moindre recours et de non accès aux soins et de manière générale, et sont moins touchées par les actions de prévention ;
- La prévention des MAMA bénéficie déjà d'un cadre international (plan OMS 2017-2025), de recommandations émanant d'instances internationales et nationales (OMS, NICE pour le Royaume Uni, CDC pour les Etats Unis) et des actions de prévention sont intégrées dans les plans d'autres pays (notamment Angleterre, Australie, Canada, Écosse, Finlande, Luxembourg et Suisse).

Le HCSP recommande de :

I- Sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé aux MAMA et aux possibilités de prévention.

I-1 Objectifs de cette sensibilisation

Cette sensibilisation a un objectif double :

- réduire la stigmatisation dont peuvent être victimes les personnes atteintes de MAMA d'une part ;
- montrer qu'une prévention est possible d'autre part.

I-2 Contenu de cette sensibilisation

Le contenu des messages véhiculés pour effectuer cette sensibilisation devra considérer ces deux objectifs et la terminologie être adaptée au public ciblé. Ils devront mettre en évidence notamment :

- les idées fausses sur ces maladies et les personnes qui en sont atteintes ;
- la possibilité de mettre en œuvre des actions préventives quel que soit l'âge (« il n'est jamais trop tard ») et aussi que, plus elles sont mises en œuvre tôt dans la vie, plus la probabilité de réduire le risque de démence, mais aussi le risque de maladies chroniques, d'incapacité et de fragilité est élevée ;
- les actions de cette prévention :
  a) les actions de promotion de la santé :
  - l'alimentation telle que préconisée dans le PNNS (dont les repères nutritionnels sont en cohérence avec les régimes méditerranéens testés),
  - l'activité physique (notamment exercices aérobies modérés à intenses prolongés), lutte contre la sédentarité,
  - les activités stimulantes intellectuellement : susceptibles d'augmenter la réserve cognitive. Il n'y a pas d'activité "type" à recommander (absence d'outils ayant fait preuve de leur efficacité), les activités les meilleures seront celles qui seront susceptibles d'intéresser le plus la personne et donc le plus susceptibles d'être pérennisées. Ceci doit aller de pair avec toutes les autres modifications de l'environnement susceptibles de favoriser le lien social.

b) la réduction des facteurs de risque vasculaire en déclinant les priorités selon l'âge et le terrain de chaque individu : ne pas fumer, éviter la consommation d'alcool et dépister régulièrement et traiter si besoin, une hypertension artérielle ou un diabète.

c) Le respect des recommandations de consommation de certains médicaments, notamment chez les personnes âgées :

- Eviter/limiter la consommation de médicaments interagissant avec la mémoire (psychotropes, notamment benzodiazépines), en référence aux recommandations existantes de l'HAS ;
- Eviter/limiter la consommation des médicaments anticholinergiques listés comme classiquement inappropriées chez la personne âgée (cf. listes STOPP[17], Laroche, Beers, Priscus, EU(7)-PIM list[18], etc.). Ces molécules ne doivent être prescrites qu'en l'absence d'alternative, à dose minimale efficace et en réalisant une surveillance rapprochée des effets cognitifs. En l'absence actuelle de recommandations spécifiques de surveillance, celle-ci est avant tout clinique et implique le patient, son entourage et les professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge.

Le message sur les médicaments doit faire partie de la sensibilisation grand public puisque leur consommation n'est pas du ressort des seuls prescripteurs ni même des seuls professionnels de santé. L'implication des usagers eux-mêmes est fondamentale pour améliorer l'usage des médicaments.

I-3 Actions proposées pour diffuser ces messages

- Campagnes grand public spécifique en veillant à l'équité de l'accès à la prévention quels qu'en soient les modes (campagnes publicitaires, utilisation de plusieurs types de médias, matériels d'informations à diffuser de façon stratégique pour toucher les populations les plus vulnérables et défavorisées...) ;

- Inclusion de la « santé du cerveau » dans l'éducation à la santé dispensée dans les écoles, collèges, lycées et établissements d'enseignement professionnel mais aussi dans les formations destinées aux adultes en entreprises, comités d'entreprise, dans les collectivités locales et territoriales avec un enseignement adapté aux périodes de la vie. Ceci suppose une formation préalable des enseignants et formateurs sur ces questions. Pour une meilleure appropriation par les acteurs de l'enseignement national, cette action doit s'intégrer au sein des dispositifs existants (notamment le parcours éducatif de santé) ;

- Mettre en place un site institutionnel de référence. Celui-ci aborderait notamment les facteurs de risque/protecteurs associés aux MAMA en les classant selon que le facteur est : démontré/douteux/non montré. Il permettrait aussi d'avoir une « boite à outils » donnant l'accès à des supports validés scientifiquement. Ce site sera à articuler avec les outils du service public d'information en santé, en cours d'expérimentation ;

[17] Screening Tool of Older Person's Prescription
[18] European list of potentially inappropriate medications (PIM) for older people

- Intégration d'un chapitre prévention dans les chapitres dédiés au diagnostic et à la prise en charge en formation initiale et continue des professionnels de santé ;

- Créer des environnements de soutien qui favorisent les comportements sains et autonomes tant au niveau des individus ou des familles qu'au niveau collectif (écoles, communautés, entreprises ….).

II- Promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et pour des publics cibles

II-1 Actions à destination de l'ensemble de la population à des moments cibles

- L'importance d'agir à partir de 40-45 ans, aux changements substantiels de vie (nouveaux retraités, parents vivant le départ d'un enfant de la maison, femme en période de ménopause.) est soulignée par le NICE et de multiples experts. Il s'agit en effet de moments où les gens peuvent adopter de nouveaux comportements sains ou au contraire à risque.

- La prévention des MAMA ne doit pas être isolée mais bien intégrée dans un dispositif large de prévention des maladies chroniques ce d'autant que les actions de prévention sont partagées entre ces maladies.

- Enfin, la personnalisation de la prévention est primordiale car comme le souligne le NICE « *Une approche axée sur la personne encourage le partage de connaissances et d'informations et permet aux personnes de rester indépendantes, actives et en meilleure santé le plus longtemps possible.* ». Cette personnalisation est importante aussi bien pour agir sur les aspects les plus pertinents en fonction du profil de la personne (la promotion de l'activité physique sera plus pertinente chez un senior de 75 ans sédentaire que chez un sportif de 60 ans) que pour déterminer le levier motivationnel le plus efficace. Ainsi l'aspect « prévention des MAMA » pourra être un levier motivationnel pour certains, et contre-productif, car trop anxiogène, pour d'autres qui seront, par exemple, plus réceptifs à un aspect prévention de la maladie cancéreuse ou cardiovasculaire. Des études complémentaires permettant d'analyser les différents types de comportements selon la population cible sont nécessaires afin d'ajuster le dispositif préventif au plus près des personnes.

C'est pourquoi, nous recommandons :

- d'intégrer aux consultations de prévention, la promotion de la santé et la prévention des maladies chroniques à 45 ans, 60-65 ans et 75 ans. Ces éléments seraient adaptés à la tranche d'âge visée avec par exemple une consultation axée principalement :
  - sur le dépistage et la prise en charge de l'HTA et des autres facteurs de risque cardiovasculaires à 45 ans,
  - sur le maintien d'activités stimulantes favorisant le lien social et les aspects nutritionnels (alimentation et activité physique) à 60-65 ans et un focus encore plus marqué sur l'activité physique à partir de 75 ans.

Ces consultations pourraient être réalisées par les médecins généralistes en collaboration avec les paramédicaux.

- d'accroître, aux âges médians de la vie, les opportunités de dépistage et de prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires: HTA, diabète, et sevrage tabac. Le dépistage [3] pourrait être amélioré par un renforcement de la médecine du travail, mais aussi, dans la perspective de toucher les personnes les plus vulnérables, par les pharmaciens d'officine ou dans le cadre de programmes comme ASALEE[19].

II-2 Actions supplémentaires à destination de populations cibles

2-2-1 Les populations socialement vulnérables

En vue d'éviter d'accroître les inégalités de santé, il est indispensable de penser des actions spécifiquement dédiées aux populations socialement vulnérables (et notamment celles sans contact avec le système de soin) qui sont à la fois les plus à risque de développer des maladies et d'être exclues de la prévention.

C'est pourquoi nous recommandons :

- d'améliorer le repérage de ces populations en :
  - sensibilisant les soignants et les travailleurs sociaux impliqués dans l'accompagnement et dans l'évaluation médico-sociale des niveaux de dépendance aux inégalités sociales de santé en matière de prévention afin d'accroître leur vigilance et leurs actions préventives en faveur de ces populations dans leur pratique ;
  - instituant un recueil systématique dans le dossier médical du statut face à l'emploi, la profession, l'existence d'une ALD et la qualité de la protection sociale (assurance complémentaire, CMUc, ACS).
- d'accroître les opportunités d'activités favorisant le lien social et l'activité physique dans les quartiers défavorisés et les territoires isolés. A titre d'exemple, pourraient être promues et développées des initiatives telles que :
  - l'intervention de travailleurs sociaux et de médiateurs dans les communautés,
  - l'accès aux technologies numériques de communication pour les personnes âgées et les personnes défavorisées,
  - tous les projets d'urbanisme favorisant la "marchabilité" dans les villes,
  - les actions favorisant les échanges intergénérationnels,
  - la création de lieux de proximité accessibles à tous les publics, axés sur la nutrition permettant de tester de façon ludique plusieurs types d'activité physique et un apprentissage de la cuisine, etc.
  - des actions déployées dans le cadre de la déclinaison du PNNS dans les régions, de type jardins partagés favorisant la consommation de fruits et légumes et légumineuses favorables à l'équilibre nutritionnel et à la pratique d'activité physique, ateliers cuisine et de découverte du goût; éducation à la pratique des courses en supermarchés ou à la lecture de l'information nutritionnelle (logo NutriScore)....

[19] Association ASALEE (Action de santé libérale en équipe), protocole de coopération médecin-infirmier

La promotion de tels projets pourrait passer par des appels à projets institutionnels nationaux, privés (fondations, mutuelles, caisses de retraite..) ainsi que des initiatives locales soutenues par les collectivités. Un certain nombre pourrait s'intégrer aussi dans le cadre du programme « Bien vieillir » de Santé publique France. Plus largement, toutes les mesures visant à réduire les écarts en matière d'éducation sont également à promouvoir. Une coordination de ces actions dans le cadre de la stratégie nationale de santé est souhaitable

2-2-2 Actions chez les personnes hypertendues et/ou diabétiques

a) Personnes atteintes de diabète :

La recommandation de réalisation d'un dépistage systématique des troubles cognitifs chez le diabétique âgé de plus de 75 ans de la HAS (cf. recommandations HAS 2014 du parcours de soins des diabétiques [134]) pourrait être renforcée, voire anticipée à un âge moins élevé, au même titre que la recherche des autres complications.
Cela pourrait aussi permettre de mieux individualiser les objectifs glycémiques pour chaque patient, en fonction de ses caractéristiques, de ses comorbidités, mais aussi de ses souhaits, afin de trouver un juste équilibre pour chaque patient, pas trop laxiste mais pas trop ambitieux, la survenue d'hypoglycémies sévères aggravant les troubles cognitifs et réciproquement. Les schémas thérapeutiques peuvent en outre être différents en cas de troubles cognitifs avérés.

b) Personnes atteintes d'HTA :

Bien que l'HTA soit un facteur de risque reconnu de démence et de morbi-mortalité cardiovasculaire, le contrôle tensionnel de près de la moitié des personnes souffrant d'HTA en France est insuffisant. Il est donc nécessaire de renforcer les dispositifs existants pour :

1- Lutter contre l'inertie clinique et le sous-traitement par la formation des professionnels.

2- Améliorer l'adhésion au traitement par :

- la promotion des dispositifs d'éducation thérapeutique et d'accompagnement permettant une adaptation de la prise en charge au plus juste de la situation des personnes et des contraintes induites par le traitement (simplification du schéma thérapeutique, arrêt des traitements mal tolérés) et le développement de stratégie pour limiter les oublis et/ou les doutes sur les prises (par ex via l'utilisation de pilulier),
- la diffusion de l'automesure tensionnelle notamment en remboursant les appareils d'automesure et en finançant des temps d'apprentissage à cette technique dans le parcours de soins des personnes hypertendues ;

3- Promouvoir la prise en charge pluridisciplinaire de l'hypertension notamment en favorisant les dispositifs de proximité impliquant, outre le généraliste, le pharmacien d'officine et l'IDE. A ce titre, les expérimentations en cours type ASALEE pour le suivi des patients hypertendus ou diabétiques sont un exemple à suivre et diffuser.

III- Intégrer la démence dans la stratégie nationale de santé et le futur plan national de santé publique

ainsi que dans les plans/programmes existants qui ont un lien avec la prévention des MAMA (PNNS, plan cancer, AVC, réduction du tabagisme, plan de mobilisation contre les addictions, recommandations de la HAS, etc.).

Intégrer dans tous les messages et actions de prévention véhiculés dans ces plans/programmes, le fait que les mesures préconisées sont aussi porteuses de bénéfices pour les MAMA.

IV- Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention des MAMA

- Améliorer la surveillance épidémiologique est essentiel pour évaluer à long terme l'ensemble de ces mesures.
  C'est pourquoi nous recommandons de:

  - Poursuivre les travaux permettant de valider l'utilisation de bases de données médico-administratives pour une surveillance à long terme de la fréquence des MAMA.

  - Encourager le développement de dispositifs de surveillance plus performants, la surveillance ne pouvant se limiter aux données issues du système de soins car les MAMA sont sous-diagnostiquées et sous-déclarées.

- Poursuivre la recherche sur les facteurs modifiables de survenue de troubles cognitifs et de *démence* est aussi nécessaire afin de préciser les actions préventives en termes de contenu et de public cible.
  C'est pourquoi nous recommandons de soutenir et développer en utilisant des modalités de financements à long terme :

  - les recherches observationnelles, qu'elles soient cliniques ou épidémiologiques,
  - les études interventionnelles, tant multidomaines que spécifiques sur :
    - des facteurs à haut niveau de preuve sur les données observationnelles ;
    - des facteurs à niveau de preuve actuellement insuffisant mais faisant l'objet de recommandations dans des programmes internationaux (vitamine D, déficits auditifs acquis, lien social, etc.) ;
    - les outils de stimulation cognitive, aucune étude ne permettant actuellement de recommander un type d'outil qu'il soit ou non encadré par des professionnels.

Références bibliographiques

[1] ADAPT Research Group, Lyketsos CG, Breitner JC, Green RC, Martin BK, Meinert C, Piantadosi S, Sabbagh M. (2007). Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*. 68 (21): 1800- 808.

[2] ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, Evans D, Green R, Mullan M. (2008). Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol.* 65(7): 896-905.

[3] Adler N. E., Stewart J. (2010). Health disparities across the lifespan: meaning, methods, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1186: 5‑23.

[4] Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. (2014). Reduced 25-hydroxyvitamin *D* and risk *of* Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement.* 10(3): 296-302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765

[5] Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). (coordonné par N Richard). (2017). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint-Denis : ANSM ; p 60. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information.

[6] Ahmed S. M., Lemkau J. P., Nealeigh N. et al. (2001). Barriers to healthcare access in a non-elderly urban poor American population. *Health Soc Care Community*. 9(6):445‑53.

[7] Aiello Bowles E. J. et al. (2016). Anesthesia exposure and risk of dementia and Alzheimer's disease: a prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 64 : 602–607

[8] Aisen P. S., Cummings J, Jack C. R. et al. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 9(1): 60. doi: 10.1186/s13195-017-0283-5

[9] Akbaraly, T. N., Portet F., Fustinoni S. et al. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology.* 73(11): 854-861.

[10] Alzheimer Disease International. (2015). World Alzheimer Report. The Global Impact of Dementia. http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015.

[11] American Psychiatric Association (APA). (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): APA; 866 p. Disponible sur: http://www.psychiatryonline.com/DSMPDF/dsm-iv.pdf

[12] Amieva H., Ouvrard C., Giulioli C. et al. (2015). Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc.* 63(10): 2099-2104.

[13] Amieva H., Le Goff M., X. Millet X. et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 64(5): 492-498.

[14] Amieva H., Mokri H., Le Goff M. et al. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*. 137(Pt 4):1167-75. doi: 10.1093/brain/awu035

[15] Ancelin M. L., Artero S., Portet F. et al. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 332(7539):455–459.

[16] Anderson-Hanley C., Arciero P. J., Brickman A. M., et al. (2012). Exergaming and older adult cognition: a cluster randomized clinical trial. *Am J Prev Med.* 42: 109-119.

[17] Andreeva V. A., Kesse-Guyot E., Barberger-Gateau P. et al. (2011). Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 94(1):278-286. doi: 10.3945/ajcn.110.006320.

[18] Andreeva V., Kesse-Guyot E. (2015). Nutrition and cognition in the context of aging: the role of dietary patterns. In: Nutrition for brain health and cognitive performance. *CRC press*. pp 11-40. doi : 10.1201/b18563-4.

[19] Andrieu S., Coley N., Lovestone S. et al. (2015). Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol*. 14(9):926-44. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00153-2

[20] Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., et al. MAPT Study Group. (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 16(5): 377–389. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30040-6

[21] Annweiler C1, Llewellyn DJ, Beauchet O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 33(3): 659-674. doi: 10.3233/JAD-2012-121432

[22] Anstey K. J., von Sanden C., Salim A., O'Kearney R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 166(4):367-78. DOI: 10.1093/aje/kwm116

[23] Anstey K. J., Luszcz M. A., Sanchez L. (2001). Two-year decline in vision but not hearing is associated with memory decline in very old adults in a population-based sample. *Gerontology.* 47(5): 289-293.

[24] Arenaza-Urquijo E. M., Wirth M., Chételat G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*.. 7: 134. doi: 10.3389/fnagi.2015.00134

[25] Artero, S., M. L. Ancelin, F. Portet, et al. (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(9): 979-984.

[26] Aung P. P. et al. (2012). Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine*. 29 : 328-336.

[27] Austin S. A., Santhanam A. V., Katusic Z. S. (2010). Endothelial nitric oxide modulates expression and processing of amyloid precursor protein. *Circ Res.*107:1498 –1502.

[28] Avramovich Y, Amit T, Youdim MB. (2002). Non-steroidal anti-inflammatory drugs stimulate secretion of non-amyloidogenic precursor protein. *Journal of Biological Chemistry.* 277(35): 31466-73.

[29] Baker E. L. (1988). Organic solvent neurotoxicity. *Annu Rev Public Health.* 9: 223-232.

[30] Baldwin R. C. (2005). Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry.* 20(1): 1-11.

[31] Balion C, Griffith LE, Strifler L,et l. (2012). *Vitamin D*, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 79(13): 1397-405.

[32] Ball M. J., Lukiw W. J., Kammerman E. M. et al. (2013). Intracerebral propagation of Alzheimer's disease: strengthening evidence of a herpes simplex virus etiology. *Alzheimers Dement.* 9(2): 169-175.

[33] Barnes DE. (2014). Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans – *Neurology.* 83:312–319

[34] Barnes D.E., Yaffe K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 10(9): 819-828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.

[35] Barnes D. E., Santos-Modesitt W., Poelke G., et al. (2013). The Mental Activity and eXercise (MAX) Trial: A Randomized Controlled Trial to Enhance Cognitive Function in Older Adults. *JAMA Intern Med*. 173(9): 797‑804.

[36] Barnes D. E., Haight T. J., Mehta K. M. et al. (2010). Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol.* 171(3): 292-302. doi: 10.1093/aje/kwp376

[37] Barnett J.H., Lewis L., Blackwell A.D., Taylor M. (2014). Early intervention in Alzheimer's disease: a health economic study of the effects of diagnostic timing. *BMC Neurol.* 14: 101.

[38] Barton P., Andronis L., Briggs A. et al. (2011). Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ.* 343:d4044.

[39] Bavishi A., Slade M. D., Levy B. R. (2016). A chapter a day: Association of book reading with longevity. *Soc Sci Med.* 164: 44-48.

[40] Bérard A., Gervès C., Fontaine R., et al. (2015). Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? In: Rapport d'étude n°9. Fondation Médéric Alzheimer.

[41] Berkman L., Kawachi I., Gilmour M. (2014). Social Epidemiology. 2nd Ed. New York: NY: Oxford University Press.

[42] Berr C., Vercambre M. N., Bonenfant S., et al. (2010). Occupational Exposure to Solvents and Cognitive Performance in the GAZEL Cohort: Preliminary Results. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 30(1): 12-19.

[43] Beydoun M. A., Beydoun H. A., Gamaldo A. A. et al. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 14:643. doi: 10.1186/1471-2458-14-643.

[44] Biessels, G. J., Staekenborg S., Brunner E. et al. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 5(1): 64-74.

[45] Biétry F. A., Pfeil A. M., Reich O. et al (2017). Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. *CNS Drugs.* 31: 245–251

[46] Billioti de Gage S. *et al.* (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 345, e6231.

[47] Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T. et al. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 349, g5205.

[48] Blasko I*,* et al. (2001)*.* Ibuprofen decreases cytokine-induced amyloid beta production in neuronal cells*. Neurobiology of Disease.* 8*(*6*):* 1094-101*.*

[49] Bordier L., Doucet J, Boudet J. et al. (2014). Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 40(5): 331-337.

[50] Bosch J., Yusuf S., Pogue J., et al. HOPE Investigators. (2002). Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 324(7339): 699-702.

[51] Bourgade K., Garneau H., Giroux G. et al. (2015). beta-Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology.* 16(1): 85-98.

[52] Bourne R. R., Stevens G. A. , White R. A., et al. Vision Loss Expert. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 1(6): e339-349. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X

[53] Brindel P., Hanon O., Dartigues J.F., et al. The 3C Study Investigators. (2006). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertension*. 24 (1): 51–58.

[54] Bruandet A., Richard F., Bombois S. et al. (2008). Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 25(1): 74‑80.

[55] Carcaillon-Bentata L., Quintin C., Moutengou E. et al. (2016). Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ? Comparaison aux données de cohortes populationnelles. *Bull Epidémiol Hebd*. (28-29): 459-67. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/28-29/2016_28-29_1.html

[56] Carcaillon-Bentata L., Thuret A., Beltzer N. et al. (2017). La Banque nationale Alzheimer, un outil pour la surveillance épidémiologique des démences en France ? Saint-Maurice: Santé publique France. 86 p. http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2017/La-Banque-nationale-Alzheimer-un-outil-pour-la-surveillance-epidemiologique-des-demences-en-France

[57] Carriere I., Fourrier-Reglat A., Dartigues J. F. et al. (2009) Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 169(14): 1317–1324

[58] Carriere I., Delcourt C., Daien V. et al. (2013). A prospective study of the bi-directional association between vision loss and depression in the elderly. *J Affect Disord.* 151(1): 164-170. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.071

[59] Centre National de Référence Malades Alzheimer Jeunes. (CNRMAJ). La génétique de la maladie d'Alzheimer. Les facteurs de risque génétique. Site Internet : http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/facteurs-de-risque-alzheimer

[60] Chan K. Y., Wang W., Wu J. J. et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHER). (2013). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 381(9882): 2016-2023.

[61] Chan, T.-T., Leung WC, Li V. et al. (2017). Association between high cumulative dose of benzodiazepine in Chinese patients and risk of dementia: a preliminary retrospective case-control study. *Psychogeriatrics.* 17(5): 310-316. doi:10.1111/psyg.12239

[62] Chapko, D., McCormack R., Black C. et al. (2017). Life-course determinants of cognitive reserve (CR) in cognitive aging and dementia - a systematic literature review. *Aging Ment Health*. 1-12. https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1348471

[63] Chen R. (2012). Association of environmental tobacco smoke with dementia and Alzheimer's disease among never smokers. *Alzheimers Dement.* 8(6): 590-595. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.

[64] Chen R., Hu Z., Wei L. et al. (2014). Socioeconomic status and survival among older adults with dementia and depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 204(6):436‑40.

[65] Chen H., Kwong J. C., Copes R. et al. (2017). Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet.* 389(10070): 718-726.

[66] Chen, P.-L., Lee W.-J., Sun W.-Z. et al. (2012). Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PloS One*. 7, e49113. doi: 10.1371/journal.pone.0049113

[67] Cheng K.-C. et al. (2012). Patients with chronic kidney disease are at an elevated risk of dementia: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Nephrol.* 13: 129.

[68] Cheng G., Huang C., Deng H. et al. (2012). Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 42(5): 484-491.

[69] Clanet M. (Président du Comité de suivi Plan Maladies Neuro-Dégénératives). (2017). Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ? Rapport remis à Mme TOURAINE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé.
Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_pr_michel_clanetdf.pdf

[70] Clarke R., Bennett D., Parish S., et al. 2014. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration.Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr*. 100 (2):657-66. doi: 10.3945/ajcn.113.076349. Epub 2014 Jun 25.

[71] CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). (2014). Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. In: Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2015 (loi du 13 août 2004). Paris : CNAMTS (éditeur).

[72] CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). (2014). Choix d'une benzodiazépine (Memo). https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine_assurance-maladie.pdf

[73] Crane P. K., Walker R., Hubbard R. A. et al. (2013). Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 369(6): 540-548.

[74] Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K et al. (2016). Association of Traumatic Brain Injury With Late-Life Neurodegenerative Conditions and Neuropathologic Findings. *JAMA Neurol.* 73(9): 1062-1069. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1948.

[75] Cricco M., Simonsick E. M., D. J. Foley (2001). The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 49(9): 1185-1189.

[76] Cukierman-Yaffe T. et al. (2009). Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 32: 221-226. doi: 10.2337/dc08-1153

[77] Dalstra J. A., Kunst A. E., Borrell C., et al. (2005). Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol*. 34(2): 316‑326.

[78] Dangour A.D., Allen E., Elbourne D. et al. (2010). Effect of 2-y n−3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 91(6): 1725‑1732

[79] Dartigues, J. F., Foubert-Samier A.K, Helmer C. (2013). Relationship between educational level and dementia: social factor and age-related chronic disease. *Re Epidémiol Santé Publique.* 61 Suppl 3: S195-198.

[80] Daviglus M.L., Bell C. C., Berrettini W. et al. (2010) National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med*. 153(3):176-81.

[81] Deal J. A., Betz J., Yaffe K. et al. 2017. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 72(5): 703-709.

[82] Debette S. Markus H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 341: c3666.

[83] Debette S., Seshadri S., Beiser A., et al. (2011). Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 77(5): 461-468.

[84] De Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R., Refsum H., Smith AD. (2012). Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 27(6):592‑600.

[85] Descatha A., Herquelot E., Carton M. et al (2015). Is physically arduous work associated with limitations after retirement? Findings from the GAZEL cohort. *Occup Environ Med.* 73 (3): 183-186. doi: 10.1136/oemed-2015-103130.

[86] Desnoyer A., Guignard B., Lang P. O., et al. (2016). Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them ?. *Presse Med.* 45(11): 957-970.

[87] Devanand, D. P., Nelson J. C. (1985). Concurrent depression and dementia: implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry.* 46(9): 389-392.

[88] Devore E. E., Grodstein F., Schernhammer E. S. (2013). Shift work and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 178(8): 1296-1300.

[89] Dick F. D. (2006). Solvent neurotoxicity. *Occup Environ Med.* 63(3): 221-226.

[90] Dillon C. F., Gu Q., Hoffman H. J. et al. (2010). Vision, hearing, balance, and sensory impairment in Americans aged 70 years and over: United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief*. (31): 1-8.

[91] Doblhammer G., Fink A., Fritze T. (2015). Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimers Dement.* 11(3): 291-299.

[92] Doucet J., Le Floch J. P., Bauduceau B, et al. SFD/SFGG Intergroup. GERODIAB. (2012). Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab*. 38(6): 523-530

[93] Dubois, B., Feldman H. H., Jacova C. et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 9(11): 1118-1127.

[94] Dubois B., Feldman H. H, Jacova C. et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6(8): 734-746.

[95] Dufouil C., Pereira E., Chêne G. et al. (2014). Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol.* 29(5): 353-361. doi: 10.1007/s10654-014-9906-3

[96] Duron E., Hanon O. (2008). Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis.* 101(3): 181-189.

[97] Duron E., Hanon O. (2008). Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag.* 4(2): 363-381.

[98] Enright P. L., Newman A. B., Wahl P. W. et al (1996). Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 19(7): 531-538.

[99] Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., et al. PREDIMED Study Investigators. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 368(14): 1279-1290.

[100] Evans J. R., Fletcher A. E., Wormald R. P. et al. (2002). Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol*. 86(7): 795-800.

[101] Fastbom J., Forsell Y., Winblad B. (1998). Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 12(1): 14-17.

[102] Feart C., Samieri C., Barberger-Gateau P. (2015) Mediterranean diet and cognitive health: an update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 18(1): 51-62.

[103] Feart, C., Helmer C., Fleury H. et al. (2011). Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PLoS One.* 6(12): e29480.

[104] Feart C1, Helmer C2, Merle B. et al. (2017). Associations of lower *vitamin D* concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement*. 2017 Nov;13(11):1207-1216. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003.

[105] Fischer M. E., Cruickshanks K. J., Schubert C. R. et al. (2016). Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. 64(10): 1981-1987.

[106] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 66(3):336-342. doi: 10.1001/archneurol.2008.582.

[107] Flajolet A. (2008). Mission au profit du gouvernement relative aux disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire. Rapport, p.91. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Flajolet.pdf

[108] Foley D., Monjan A., Masaki K. et al. (2001). Daytime sleepiness is associated with 3-year incident dementia and cognitive decline in older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc.* 49(12): 1628-1632.

[109] Ford A. H., Almeida O. P. (2012). Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis.* 29(1): 133-149.

[110] Forette F., Seux M. L., Staessen J. A. et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 352(9137): 1347-1351.

[111] Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., et al. (2002). Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 162(18): 2046-2052. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2003; 163(2): 241

[112] Fratiglioni L., Paillard Borg S., Winblad B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*. 3(6): 343-353

[113] Fratiglioni L., Launer L. J., Andersen K. et al. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 54 (11 Suppl 5): S10-15.

[114] Gallacher J., Ilubaera V., Ben-Shlomo Y. et al. (2012). Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. *Neurology.* 79(15): 1583-1590.

[115] Gallacher J. et al. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J. Epidemiol. Community Health.* 66(10): 869–873.

[116] Gao S., Ogunniyi A., Hall K. S. et al. (2016). Dementia incidence declined in African-Americans but not in Yoruba. *Alzheimers Dement.* 12(3): 244-251.

[117] Geijselaers, S. L. C., Sep S. J. S., Stehouwer C. D. A. et al. (2015). Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3(1): 75-89.

[118] Goldbourt U., Schnaider-Beeri M., Davidson M. (2007). Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci.* 257(1‑2): 177‑181.

[119] Gomm, W. et al. (2016). Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J. Alzheimers Dis..* 54(2): 801–808.

[120] Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 74(10): 1246-1254

[121] Gourier-Frery C ; Frery N ; Berrebi A et al. (2004). Aluminium. Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. 184 pages. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5960

[122] Grasset, L., Brayne C., Joly P. et al (2016). Trends in dementia incidence : Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 12(3): 272-280.

[123] Gray, S. L. Dublin S., Yu O., *et al.* (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 352, i90

[124] Gray S. L., Anderson M. L., Dublin S. et al. (2015). Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 175(3): 401–407.

[125] Gudala, K., Bansal D., Schifano F. et al. (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 4(6): 640-650.

[126] Guure C. B., Ibrahim N. A., Adam M. B. et al. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int.* 2017: 9016924. doi: 10.1155/2017/9016924

[127] Hajek A., Brettschneider C., Luhmann D. et al. Study on Ageing and G. Dementia in Primary Care Patients. (2016). Effect of Visual Impairment on Physical and Cognitive Function in Old Age: Findings of a Population-Based Prospective Cohort Study in Germany. *J Am Geriatr Soc.* 64(11): 2311-2316.

[128] Hakansson N., Gustavsson P., Johansen C. et al. (2003). Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology.* 14(4): 420-426. Discussion 427-428.

[129] Hall K. S., Gao S., Baiyewu O. et al. (2009). Prevalence rates for dementia and Alzheimer's disease in African Americans: 1992 *versus* 2001. *Alzheimers Dement* 5(3): 227-233.

[130] Hamer M., Chida Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 39(1): 3-11. doi: 10.1017/S0033291708003681.

[131] HAS (Haute Autorité de santé). (2008). Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-tres-age-psycho-sa

[132] HAS (Haute Autorité de santé). (2011). Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et apparentées : diagnostic et prise en charge. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf

[133] HAS (Haute Autorité de santé). (2013). Note de cadrage. Utilité clinique de la vitamine D. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf

[134] HAS ((Haute Autorité de santé). (2014). Guide parcours de soins. Diabète de type 2 de l'adulte. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf).

[135] HAS (Haute Autorité de santé). (2015). Fiche mémo. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf

[136] HAS (Haute Autorité de santé) (2016). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Rapport d'élaboration. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf

[137] HAS (Haute Autorité de santé). (2016). Evaluation médicaments. Commission transparence. Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf

[138] Helmer C., Damon D., Letenneur L. et al. (1999). Marital status and risk of Alzheimer's disease - A French population- based cohort study. *Neurology.* 53(9): 1953-1958.

[139] Helmer C., Peres K., Pariente A. et al. (2008). Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 26(5): 407-415.

[140] Helmer C., Peres K., Letenneur L. et al. (2006). Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 22(1): 87-94.

[141] Helmer C., Grasset L., Pérès K. et al (2016). Evolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. *Bull Epidémiol Hebd.* 28-29: 467-473.

[142] Hoffmann K., Sobol N. A., Frederiksen K. S. et al. (2016). Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 50(2): 443-453. doi: 10.3233/JAD-150817.

[143] Iadecola, C., Gorelick P. B. (2003). Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke.* 34(2): 335-337.

[144] Ifop pour l'Observatoire B2V des Mémoires. Les Français et la prévention de la maladie d'Alzheimer. Septembre 2016.

[145] Ihle-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M. W. et al. (2014). Multifactorial Vascular Risk Factor Intervention to Prevent Cognitive Impairment after Stroke and TIA: A 12-month Randomized Controlled Trial. *Int J Stroke*. 9(7): 932‑938.

[146] Imfeld P., Bodmer M., Jick S. S. et al. (2015). Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* 38 : 909–919

[147] Inserm. (2008). Expertise collective. Activité physique. Contextes et effets sur la santé. Paris : Les éditions Inserm (Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale), 826 pages. http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/97

[148] Ipsos Santé & INPES. (2008). Etude qualitative sur la maladie d'Alzheimer – Rapport d'étude exploratoire -. http://inpes.santepubliquefrance.fr/deoma/pdf/fr/rapport-etude-qualitative.pdf

[149] Ipsos Santé & INPES. (2009). Etude qualitative auprès de patients atteint de la maladie d'Alzheimer. Rapport d'étude, p 38. Disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/deoma/pdf/fr/rapport-personnes-malades.pdf

[150] Itzhaki R. F., Lathe R., Balin B. J. et al. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 51(4):979-84. doi: 10.3233/JAD-160152.

[151] Itzhaki R., Lin W., Shang D.et al. (1997). Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 349: 241-244.

[152] Jack C. R. Jr, Knopman D. S., Jagust W. J. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 9(1): 119-128

[153] Jacqmin-Gadda H., Alperovitch A., Montlahuc C. et al. (2013). 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*. 28(6): 493-502.

[154] Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, et al. (2012). Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012: CD006378

[155] Jaussent I., Bouyer J., Ancelin M. L. et al. (2012). Excessive Sleepiness is Predictive of Cognitive Decline in the Elderly. *Sleep.* 35(9): 1201-1207.

[156] Jelicic M., Bosma H., Ponds R. W. et al. (2002). Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int J Geriatr Psychiatry.* 17(1): 73-77.

[157] Jesse Mez (2017). Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 318(4): 360-370

[158] Jessen F., Kaduszkiewicz H., Daerr M., et al. (2010). Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 260(Suppl 2): S111–115

[159] Jonsson L., Berr C. (2005). Cost of dementia in Europe. *Eur J Neurol*. 12 (Suppl 1): 50-53.

[160] Karakis I, Pase MP, Beiser A et al. (2016). Association of Serum *Vitamin D* with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis.* 51(2):451-61. doi: 10.3233/JAD-150991

[161] Karlamangla A. S., Lachman M. E., Han W. et al. (2017). Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 12(1):e0169008. doi: 10.1371/journal.pone.0169008

[162] Katzman R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology.* 43(1): 13-20.

[163] Killin L. O., Starr J. M., Shiue I. J. et al. (2016). Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*. 16(1): 175.

[164] Kim J. W., Lee D. Y., Lee B. C. et al (2012). Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig.* 9(1): 8-16. doi: 10.4306/pi.2012.9.1.8. Epub 2012 Jan 17.

[165] Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T. et al. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 5(9): 735-741.

[166] Klink M., Quan S. F. (1987). Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest.* 91(4): 540-546.

[167] Klusmann V., Evers A., Schwarzer R. et al. (2010). Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: a 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 65(6): 680–88. doi: 10.1093/gerona/glq053

[168] Knekt P, Sääksjärvi K, Järvinen R et al. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. *Epidemiology.* 25(6): 799-804. doi: 10.1097/EDE.0000000000000175.

[169] Knopman D. S. (2007). Cerebrovascular disease and dementia. *Br J Radiol.* 80 Spec No 2: S121-127. doi: 10.1259/bjr/75681080.

[170] Krstic, D., Knuesel I. (2013). Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 9(1): 25-34.

[171] Kuiper J. S., Zuidersma M., Oude Voshaar R. C. et al. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 22: 39-57.

[172] Kwok T.C.Y., Lam L.C.W., Sea M.M.M. et al. (2012) A randomized controlled trial of dietetic interventions to prevent cognitive decline in old age hostel residents. *Eur J Clin Nutr.* 66(10): 1135-1140.

[173] Kwok T., Wong A., Chan G. et al. (2013). Effectiveness of cognitive training for Chinese elderly in Hong Kong. *Clin Interv Aging*. 8: 213-219.

[174] Lagnaoui R. *et al.* (2002). Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 55: 314–318

[175] Langa, K. M., Larson E. B., Crimmins E. M. et al. (2017). A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 177(1): 51-58.

[176] Lautenschlager N. T., Cox K. L., Flicker L. et al. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 300: 1027–1037.

[177] Lechevallier-Michel N., Molimard M., Dartigues J. F., et al. (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 59(2): 143–151.

[178] Lehert P., Villaseca P., Hogervorst E. et al. (2015). Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 18(5): 678-689. doi: 10.3109/13697137.2015.1078106. Epub 2015 Sep 11.

[179] Letellier N., Guttierriez L. A., Carriere I. et al. (2017). Sex-specific association between neighbourhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement.* pii: S1552-5260 (17): 33776-7. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.015

[180] Letenneur L., Gilleron V., Commenges D. et al. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 66(2): 177‑183.

[181] Letenneur L., Peres K., Fleury H., et al. (2008). Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *PLoS One.* 3(11): e3637.

[182] Li J., Shao Y. H., Gong Y. P. et al. (2014). Diabetes mellitus and dementia - a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(12): 1778-1789.

[183] Lidsky T. I. (2014). Is the Aluminum Hypothesis dead? *J Occup Environ Med*. 56(5 Suppl): S73-79.

[184] Lin F. R, Ferrucci L, Metter EJ, et al. (2011). Hearing loss and cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuropsychology*. 25: 763-770.

[185] Lin F. R., Metter E. J., O'Brien R. J. et al. (2011). Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol*. 68(2): 214-220.

[186] Lin F. R., Ferrucci L., An Y. et al. (2014). Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage.* 90: 84-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.059

[187] Lin F. R, Yaffe K, Xia J, et al. (2013). Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med*. 173: 293-299.

[188] Lin P. J., Yang Z., Fillit H. M., et al. (2014). Unintended benefits: the potential economic impact of addressing risk factors to prevent Alzheimer's disease. *Health Aff (Millwood).* 33(4):547-554.

[189] Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. SCOPE Study Group. (2003). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 21(5): 875-86.

[190] Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 83(10): 920-928. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755

[191] Liu-Ambrose T., Nagamatsu L. S., Graf P. et al. (2010). Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 170: 170–78.

[192] Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* S0140-6736 (17): 31363-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6

[193] Lobo A., Launer L. J., Fratiglioni L. et al. (2000). 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): S4-9.

[194] Lobo A., Saz P., Marcos G. et al. (2007). Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand.* 116(4): 299-307.

[195] Lopponen M., Raiha I., Isoaho R. et al. (2003). Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing*. 32(6): 606-612.

[196] Lovheim H., Gilthorpe J., Johansson A., et al. (2014) a. Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease-A nested case-control study. *Alzheimers Dement.* 11(6): 587-592. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.157

[197] Lovheim H., Gilthorpe J., Adolfsson R. et al. (2014) b. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 11(6): 593-599. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.522

[198] Lu F. P., Lin K. P., Kuo H. K. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 4(1): e4144.

[199] Luchsinger J. A., Reitz C., Honig L. S. et al. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 65(4): 545-551.

[200] Lyketsos C. G., Steele C., Baker L. et al. (1997). Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 9(4): 556-561.

[201] Maillard P., Seshadri S., Beiser A., et al. (2012). Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 11(12): 1039-1047.

[202] Makizako H., Doi T., Shimada H. et al. (2012). Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnestic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*. 24(6): 640-646. doi.org/10.3275/8760

[203] Marquie, J. C., Tucker P., Folkard S. et al. (2015). Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med.* 72(4): 258-264.

[204] Markesbery WR, Carney JM. (1999). Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 9: 133-146.

[205] Matta J., Zins M., Feral-Pierssens A.L., et al. (2016). Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidémiol Hebd*. 35-36: 640-646.

[206] Matthews, F. E., Arthur A., Barnes L. E. et al. Medical Research Council Cognitive and C. Ageing (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet.* 382(9902): 1405-1412.

[207] Matthews, F. E., Stephan B. C., Robinson L. et al. Cognitive and C. Ageing Studies (2016). A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun*. 7: 11398.

[208] McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. (2009). Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 7(4): CD004034. doi: 10.1002/14651858.CD004034.

[209] McGuinness B., Cardwell C. R., Passmore P. (2016). Statin withdrawal in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 9:CD012050.

[210] McGuinness B., Craig D., Bullock R. et al. (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD003160.

[211] McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. (2011). 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*. 7(3): 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005

[212] Meng A., Nexo M. A., Borg V. (2017). The impact of retirement on age related cognitive decline - a systematic review. *BMC Geriatr*. 17(1): 160.

[213] Meng X., D'Arcy C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*. 7(6): e38268.

[214] Meuzy A., Helmer C., Dartigues J-F. et al. (2016). Presbycusis and dementia results from the Three-City study. *Alz Dem.* 12 (Issue 7) Suppl: P175. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.302

[215] Meyer-Baron M., Blaszkewicz M., Henke H. et al. (2008). The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance--Conclusions from epidemiological data. *NeuroToxicology*. 29(3): 349-360.

[216] Middleton L. E., Yaffe K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 66(10): 1210-1215. doi: 10.1001/archneurol.2009.201.

[217] Migliorelli, R., Teson A., Sabe L. et al. M. (1995). Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 152(1): 37-44.

[218] Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S., et al. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet.* 351(9106): 857-861. Erratum in: Lancet 1998 Jun 6; 351(9117): 1742.

[219] Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 11(9): 1007-1014. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.

[220] Mortimer J. A., Ding D., Borenstein A. R. et al. (2012). Changes in Brain Volume and Cognition in a Randomized Trial of Exercise and Social Interaction in a Community-Based Sample of Non-Demented Chinese Elders. *J Alzheimers Dis*. 30(4): 757‑766.

[221] Mura T., Dartigues J. F., Berr C. (2010). How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol.* 17(2): 252-259.

[222] Muscari A., Giannoni C., Pierpaoli L. et al. (2010). Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 25: 1055–1064.

[223] Nael, V., Peres K., Carriere I. et al. (2017). Visual Impairment, Undercorrected Refractive Errors, and Activity Limitations in Older Adults: Findings From the Three-City Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 58(4): 2359-2365.

[224] Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 385(9984): 2255-2263.

[225] Norton S., Matthews F. E., Barnes D. E. et al. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 13(8): 788-794. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.

[226] O'Connor, D. W., Pollitt P. A., Roth M, Brook P. B. and Reiss B. B. (1990). Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry*. 47(3): 224-227.

[227] Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews.* 6: 97-111.

[228] Oken B. S, Zajdel D., Kishiyama S., et al. (2006). Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med.* 12 (1): 40–47.

[229] O'Leary F., Allman-Farinelli M., Samman S. (2012). Vitamin B status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 108(11): 1948-1961.

[230] Organisation Mondiale de la Santé. (1984).Glossary of terms used in Health for all series (n°1-8). Genève: WHO, 38 pages.

[231] Organisation Mondiale de la Santé. (2012). Prevention of blindness and deafness. Genève: WHO. http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/.

[232] Organisation Mondiale de la Santé. (2012). Dementia: a public health priority. Genève: WHO. 112 pages. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/

[233] Ownby R. L., Crocco E., Acevedo V. et al. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 63(5): 530-538.

[234] Pantoni L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 9(7): 689-701.

[235] Pérès K., Brayne C. F., Matharan F. et al. (2017). Trends in the prevalence of dementia in French farmers from two epidemiological cohorts. *J Am Geriatr Soc.* 65(2): 415-420. doi: 10.1111/jgs.14575

[236] Peters R., Beckett N., Forette F. et al. HYVET investigators. (2008). Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 7(8): 683-689. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1

[237] Petersson S. D., Philippou E. (2016). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 7(5): 889-904. doi: 10.3945/an.116.012138.

[238] Piazza-Gardner A. K., Gaffud T. J., Barry A. E. (2013). The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health*. 17(2): 133-146. doi: 10.1080/13607863.2012.742488.

[239] Pin Le Corre S., Benchiker S., David M. et al. (2009). Perception sociale de la maladie d'Alzheimer : les multiples facettes de l'oubli. *Gérontologie et société.* 32 (128-129) : 75-88. doi: 10.3917/gs.128.0075.

[240] Plan Maladies Neuro-Dégénératives (PMND) 2014-2019. (2014). (DICOM éd). Paris : Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes ; 124 pages. Disponible sur le site du ministère chargé de la santé avec le lien : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf

[241] Power M. C., Schneider A. L., Wruck L., et al. (2016). Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimers Dement.* 12(8): 890-899.

[242] Prince M., Acosta D., Ferri C. P., et al. (2012). Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet.* Lond Engl. 380(9836): 50‑58.

[243] Profenno L. A., Porsteinsson A. P., Faraone S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 67(6): 505-512.

[244] Projet Européen. SENSE-Cog Project: Promoting health for eyes, ears and mind. http://www.sense-cog.eu/

[245] Psaltopoulou T., Sergentanis T. N., Panagiotakos D. B., et al. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 74(4): 580-591. doi: 10.1002/ana.23944.

[246] Qiu C., Bäckman L., Winblad B. et al. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen. *Project. Arch Neurol.* 58(12): 2034‑2039.

[247] Qiu C., von Strauss E., Backman L. et al. (2013). Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology.* 80(20): 1888-1894.

[248] Quinn J. F., Raman R., Thomas R. G., et al. (2010). Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 304 (17): 1903‑1911.

[249] Qizilbash N, Gregson J Johnson ME et al. (2015). BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3(6): 431-436. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00033-9.

[250] Rasgon N., Jarvik L. (2004). Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59(2): 178-183; discussion 184-192.

[251] Reed C., Happich M., Argimon J. M., et al. (2017). What Drives Country Differences in Cost of Alzheimer's Disease ? An Explanation from Resource Use in the GERAS Study. *J Alzheimers Dis.* 57(3): 797-812.

[252] Riley K. P., Snowdon D. A., Desrosiers M. F. et al. (2005). Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurobiol Aging.* 26(3): 341-347.

[253] Ritchie K., Carriere I., Ritchie C. W. et al. (2010). Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ.* 341: c3885.

[254] Rocca, W. A., Petersen R. C., Knopman D. S. et al. (2011). Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 7(1): 80-93.

[255] Rogers M. A., Langa K. M. (2010). Untreated poor vision: a contributing factor to late-life dementia. *Am J Epidemiol.* 171(6): 728-735.

[256] Rondeau V., Commenges D., Jacqmingadda H. et al. (2000). Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: An 8-year follow-up study. *Amer J Epidemiol.* 152(1): 59-66.

[257] Rosow, Kyra et al. (2011). Countrywide strategic plans on Alzheimer’s disease: Developing the framework for the international battle against Alzheimer’s disease/. Alzheimer's & Dementia: *Alzheimers Dement.* 7(6): 615-621. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.226.

[258] Rusmaully J., Dugravot A., Moatti J. P. et al. (2017). Contribution of cognitive performance and cognitive decline to associations between socioeconomic factors and dementia: A cohort study. *PLoS Med*. 14(6):e1002334. doi: 10.1371/journal.pmed.1002334

[259] Russ, T. C., Hannah J., Batty G. D. et al. (2017). Childhood Cognitive Ability and Incident Dementia: The 1932 Scottish Mental Survey Cohort into their 10th Decade. *Epidemiology.* 28(3): 361-364.

[260] Sabbath E. L., Gutierrez L. A., Okechukwu C. A. et al. (2014). Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly exposed workers. *Neurology.* 82(19): 1716-1723.

[261] Sabbath E. L., Glymour M. M., Berr C., et al. (2012). Occupational solvent exposure and cognition: does the association vary by level of education? *Neurology.* 78(22): 1754-1760.

[262] Salvà A, Andrieu S, Fernandez E, et al. (2011). Health and nutrition promotion program for patients with dementia (NutriAlz): cluster randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 15(10): 822-830.

[263] Santé publique France, Institut national du cancer. (2017). Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 149 p. Disponible à partir de l'URL: www.santepubliquefrance.fr

[264] Sapinho D, Chan Chee C, Briffault X, Guignard R, Beck F. (2008). Mesure de l'épisode dépressif majeur en population générale : apports et limites des outils. Numéro thématique. La santé mentale en France, surveillance et enjeux. *Bull Epidemiol Hebd*. 35-36: 314-317.

[265] Satizabal C. L., Beiser A. S., Chouraki V. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 374(6): 523-532.

[266] Scazufca M., Menezes P. R., Vallada H. P. et al. (2008) High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr.* 20(2): 394‑405.

[267] Scheltens P., Kamphuis P. J., Verhey F. R. et al. (2010). Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 6(1): 1‑10.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.003.

[268] Scheltens P., Twisk J. W, Blesa R. et al. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 31(1): 225‑236. doi: 10.3233/JAD-2012-121189

[269] Schneider J. A., Arvanitakis Z., Leurgans S. E. et al. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 66(2): 200-208.

[270] Schneider AL, Lutsey PL, Alonso A, et al. (2014). Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Eur J Neurol.* 21(9): 1211-1218. doi: 10.1111/ene.12460

[271] Schrijvers E. M., Verhaaren B. F., Koudstaal P. J. et al. (2012). Is dementia incidence declining ? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 78(19): 1456-1463.

[272] Seitz D. P. et al. (2011). Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 11: 83

[273] Sekita A., Ninomiya T., Tanizaki Y. (2010). Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*. 122(4): 319-325.

[274] Shah R. C., Kamphuis P. J., Leurgans S. et al. (2013). The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 5(6): 59.

[275] Sharp E. S., Gatz M. (2011). Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 25(4): 289-304.

[276] Shen L, Ji HF2. (2015). Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J.* 14: 76. doi: 10.1186/s12937-015-0063-7.

[277] Shi L., Chen S. J., Ma M. Y. et al. (2017). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. pii: S1087-0792(17)30011-4. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.

[278] Shih H. I., Lin C. C., Tu Y. F. et al. (2015). An increased risk of reversible dementia may occur after zolpidem derivative use in the elderly population: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 94(17): e809. doi: 10.1097/MD.0000000000000809.

[279] Sindi S., Calov E., Fokkens J. et al. (2015). The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *Alzheimers Dement (Amst).* 1(3): 328-333. doi:10.1016/j.dadm.2015.06.005.

[280] Singh-Manoux A., Dugravot A., Fournier A. et al. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry.* 74(7): 712-718.

[281] Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M. M. et al. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 344:d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622.

[282] Smith A. D., Smith S. M., de Jager C. A. et al. (2010). Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 5(9): e12244.

[283] Sofi F., Valecchi D., Bacci D. et al. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 269(1): 107-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.

[284] Solomon A1, Mangialasche F, Richard E et al. (2014). Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med.* 275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178.

[285] Steel A. J., Eslick G. D. (2015). Herpes Viruses Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 47(2): 351-364.

[286] Stern Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 8(3): 448-460.

[287] Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 47(10): 2015-2028.

[288] Strachan M. W., Reynolds R. M., Marioni R. E. et al. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 7(2): 108-114.

[289] Stringhini S., Sabia S., Shipley M. et al. (2010). Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*. 303(12):1159‑1166.

[290] Sun X., He G., Qing H. et al. (2006). Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(49): 18727-18732. doi:10.1073/pnas.0606298103

[291] Suzuki T., Shimada H., Makizako H., et al. (2013). A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 8: e61483.

[292] Swaminathan A., Jicha G.A. (2014). Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*. 6: 282. doi: 10.3389/fnagi.2014.00282.

[293] Sydenham E., Dangour A. D., Lim W. S. (2012). Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. (6):CD005379.

[294] Tannenbaum C., Martin P., Tamblyn R. et al. (2014) Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 174(6): 890–898.

[295] Tay T., Wang J. J., Kifley A. et al. (2006). Sensory and cognitive association in older persons: findings from an older Australian population. *Gerontology*. 52(6): 386-394.

[296] Tolppanen AM1, Ngandu T, Kåreholt I et al. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis.* 38(1): 201-209. doi: 10.3233/JAD-130698.

[297] Tsuno N., Jaussent I., Dauvilliers Y. et al. (2007). Determinants of excessive daytime sleepiness in a French community-dwelling elderly population. *J Sleep Res*. 16(4): 364-371.

[298] Tworoger S. S., Lee S., Schernhammer E. S. et al. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 20(1): 41-48.

[299] Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 163(9): 1069-1075.

[300] Valentijn S. A. M., van Boxtel M. P. J., van Hooren S. A. H. et al. (2005). Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc* 53(3): 374-380.

[301] Valenzuela M., Brayne C., Sachdev P. et al. (2011). Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *Am J Epidemiol.* 173(9): 1004‑1012.

[302] Valenzuela M. J., Sachdev P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 36(4): 441-454.

[303] Valls-Pedret C., Sala-Vila A., Serra-Mir M. et al. (2015). Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 175(7): 1094-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668.

[304] van Charante E. P., Richard E., Eurelings L. S. et al. (2016). Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 388(10046): 797‑805.

[305] van de Vorst I. E., Koek H. L., Stein C. E. et al. (2016). Socioeconomic Disparities and Mortality After a Diagnosis of Dementia: Results From a Nationwide Registry Linkage Study. *Am J Epidemiol*. 184(3): 219‑226.

[306] van Valen, E., Wekking E., van der Laan G. et al. (2009). The course of chronic solvent induced encephalopathy: A systematic review. *NeuroToxicology*. 30(6): 1172-1186.

[307] Vanderweyde T. et al. (2010). Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia, *J Alzheimers Dis*. 22 Suppl 3: 91-104

[308] Vauzour D., Camprubi-Robles M., Miquel-Kergoat S. et al. (2017). Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev.* 35: 222-240. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.010.

[309] Vellas B., Coley N., Ousset P-J. et al. (2012) Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 11(10): 851‑859

[310] Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. (2017). Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 13: 234-241.

[311] Verger P. (2013). La politique du médicament en Ehpad. Rapport remis à Mme Marisol TOURAINE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Politiquedu_medicament_en_EHPAD_final.pdf

[312] Viswanathan A., Rocca W. A. Tzourio C. (2009). Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology.* 72(4): 368-374.

[313] Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tang SW, Yu JT. (2015). Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 44(2): 385-396.

[314] Weber F. (2008). La santé mentale en France, surveillance et enjeux. Editorial. Numéro thématique. *Bull Epidemiol Hebd.* (35-36): 313-314.

[315] Weinstein G., Maillard P., Himali J. J., Beiser A. S., Au R., Wolf P. A., et al. (2015). Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology.* 84(23): 2329-2337.

[316] Willette A. A., Bendlin B. B., Starks E. J., Birdsill A. C., Johnson S. C., Christian B. T., et al. (2015). Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 72(9): 1013-1020.

[317] Whalley L. J., Dick F. D., McNeill G. (2006). A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol*. 5: 87-96

[318] Whittum-Hudson. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 51(4): 979-984.

[319] Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., et al. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 15(5): 455-532.

[320] Wolfson M., Kaplan G., Lynch J. et al. (1999). Relation between income inequality and mortality: empirical demonstration. *BMJ*. 319(7215): 953‑955.

[321] Wolinsky F. D., Vander Weg M. W., Howren M. B. et al. (2013). A Randomized Controlled Trial of Cognitive Training Using a Visual Speed of Processing Intervention in Middle Aged and Older Adults. *PLoS One*. 8(5): e61624. doi: 10.1371/journal.pone.0061624

[322] Wozniak M. A., Frost A. L., Itzhaki R. F. (2009). Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 16(2): 341-350.

[323] Wozniak M. A., Frost A. L., Preston C. M. et al. (2011). Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One*. 6(10): e25152.

[324] Wozniak M. A., Mee A. P., Itzhaki R. F. (2009). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol*. 217(1): 131-138.

[325] Wozniak M. A., Itzhaki R. F., Shipley S. J. et al. (2007). Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci Lett*. 429(2-3): 95-100.

[326] Wozniak M. A., Shipley S. J., Combrinck M. et al. (2005). Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. *J Med Virol*. 75(2): 300-306.

[327] Wragg R. E., Jeste D. V. (1989). Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 146(5): 577-587.

[328] Wu Y. T., Prina A. M., Brayne C. (2014). The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 50(3): 351-362. doi: 10.1007/s00127-014-0945-6.

[329] Wu Y. T., Beiser A. S., Breteler M. M. B. et al. (2017). The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol.* 13(6): 327-339.

[330] Wu Y. T., Lee H. Y., Norton S. et al. (2013). Prevalence studies of dementia in mainland china, Hong Kong and Taiwan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 8(6): e66252.

[331] Wu C.-S., Ting T.-T., Wang S.-C., et al. (2011). Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry*. 19 (2): 151–159. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e049ca.

[332] Wu C.-S., Wang S.-C., Chang, I.-S. et al. (2009).The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 17(7): 614–620. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181a65210.

[333] Yurko-Mauro K., McCarthy D., Rom D., et al. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 6(6): 456‑464.

ANNEXES

Annexe 1 - Saisine de la DGS

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Annexe 3 - Liste des personnes auditionnées

Annexe 4 - Tableau des études sur les benzodiazépines

Annexe 5 - Tableaux des études interventionnelles analysées

Annexe 6 - Tableau de présentation des grandes lignes stratégiques des plans / programmes analysés

Annexe 7 - Trame d'entretien

Annexe 1 Saisine de la Direction générale de la santé

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

H. C. S. P.
ARRIVÉE
19 JUIL. 2016
Réf. : A-16-047052

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

Direction générale de la Santé
Sous-direction Santé des populations et prévention des maladies chroniques
Bureau des maladies chroniques
Personne chargée du dossier : Eliane Vanhecke
01 40 56 58 24
eliane.vanhecke@sante.gouv.fr

DGS/MC3 – N° Pegase D-16- 016331

Paris, le 27 JUIN 2016

Le Directeur général de la santé

À

Monsieur le Président du
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)
18, Place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75 014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relative à la prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Selon les perspectives d'évolution démographique, la proportion de personnes âgées va progresser fortement jusqu'en 2035. L'évolution parallèle des pathologies liées au vieillissement, parmi lesquelles la démence liée la maladie d'Alzheimer et aux maladies apparentées (MAMA) représente la principale cause de dépendance, justifie des mesures d'anticipation, tant en termes de prise en charge des malades que de prévention. Si la prise en charge médicale et sociale des malades atteints de MAMA et de leurs proches a beaucoup progressé à la faveur de plusieurs plans nationaux successifs, le bénéfice potentiel de mesures de prévention n'est pas exploité et l'approche préventive ne fait pas à ce jour en France l'objet de mesures politiques.

Pourtant, de nouvelles données de la littérature scientifique concordent sur la possibilité de prévention des MAMA et plusieurs initiatives européennes se font jour. En l'absence actuelle de traitement curatif, ces mesures de prévention pourraient contribuer tant à améliorer la qualité de vie des personnes âgées qu'à réduire le coût sociétal de la maladie en limitant le besoin lié à la prise en charge des malades.

En effet, l'incidence des démences est en diminution dans les pays à revenu élevé[1,2]. D'après des données de la cohorte de Framingham (Massachusetts), l'incidence de la démence, standardisée sur l'âge et le sexe, a baissé de 44% entre les années 1970 et les années 2010.[3]

Les données de la littérature concordent sur les déterminants multifactoriels de la démence, l'impact des facteurs de risque cardiovasculaires sur la survenue de la démence, de même que la dépression et un faible niveau d'éducation, l'effet protecteur de comportements sains. Un faible niveau d'éducation augmenterait de 19% le risque de contracter la maladie d'Alzheimer, le tabagisme de 14%, l'inactivité physique de 13%, la dépression de 8%, l'hypertension artérielle du milieu de vie de 5%, le diabète de 3% et l'obésité du milieu de vie de 2%. Des mesures de prévention pourraient ainsi réduire la prévalence de la démence de 10 à 20% par décade.[4] Les essais médicamenteux n'ont pas montré d'effets positifs (anti cholinestérases, statines, estrogènes, vitamines, anti inflammatoires), seuls les traitements anti hypertenseurs pourraient être efficaces.

Les essais de prévention cherchent à apporter la preuve que ces facteurs peuvent réellement impacter la maladie. Des essais de prévention, focalisés sur des facteurs de risque isolés, ont montré l'efficacité de l'activité physique, d'une stimulation cognitive, de l'alimentation, du contrôle tensionnel, mais les effets sont de dimensions modestes. Ces essais souffrent de limites méthodologiques (durée trop courte, interventions tardives, manque de puissance des effectifs...) et les interventions préventives performantes restent à identifier.[5] L'étude finlandaise FINGER a d'ores et déjà démontré l'effet bénéfique d'une intervention multidomaine, combinant nutrition, activité physique, stimulation cognitive, prise en charge des troubles métaboliques et cardiovasculaires) sur les performances cognitives.[6] L'étude se poursuit en vue d'évaluer les effets sur la survenue de la démence. Plusieurs essais de prévention multidomaines sont par ailleurs engagés au niveau européen, parmi lesquels l'étude française MAPT.[7]

Une part substantielle de démences pourrait donc être potentiellement prévenue, par une meilleure prise en compte en population des risques, notamment vasculaires, du milieu de vie et par des interventions multi domaines chez les personnes âgées. L'académie nationale de médecine reconnait ainsi que la correction des facteurs de risque vasculaires, l'alimentation de type méditerranéen et l'activité physique pourraient ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.[8]

Aux Etats-Unis, un consensus d'experts concluait en 2010 que les efforts de recherche devaient être poursuivis. [9] Le National Institute of Health recommande toutefois des mesures de prévention individuelles (exercice physique, alimentation équilibrée, activités stimulantes, contrôle du diabète, traitement de l'hypertension, arrêt du tabagisme, traitement de la dépression).[10]

A l'occasion du G8 organisé en 2013, un panel d'une centaine d'experts internationaux issus de 36 pays appelaient à renforcer la recherche sur la prévention de la démence et à diffuser des messages de prévention axés sur un mode de vie sain.[11]

---

[1] Matthews FE, Arthur A, Branes et al, for the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. Lancet 2013; 382: 1405-1412

[2] WU YT at al. Dementia in western Europe : epidemiological evidence and implications for policy making. The Lancet neurology 2016, 15:116-24

[3] Satizabal CL, Beiser, AS, Chouraki V et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016; 374: 523-532

[4] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C:Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. The Lancet. Neurology 2014, 13:788-94

[5] Andrieu et al. Prevntion of sporadic Alzhiemr's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. The Lancet Neurology 2015, 14:926-44

[6] Ngandu T et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63

[7] Sindi S et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease. F1000Prime Reports 2015; 7:50

[8] Académie nationale de médicine. Prévention de la dépendance liée au vieillissement. Rapport. 2015

[9] NIH Consensus Development Conference Statement on Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. 2010, 27

[10] Preventing Alzheimer's Disease. What Do We Know ? National Institue on Aging. 2012

[11] Dementia (Including Alzheimer's Disease) can be Prevented: Statement Supported by International Experts. Journal of Alzheimer's Disease 38 (2014) 699–703

Le programme national finlandais pour la mémoire 2012-2020 comporte un volet prévention promouvant la santé du cerveau.[12]

Les Anglais ont jugé en 2014 que les preuves scientifiques étaient maintenant suffisantes pour justifier des mesures de prévention (ou réduction des risques) des démences, tout en complétant la recherche des facteurs de risque et des facteurs de protection. Le Blackfriars Consensus a ainsi conduit les autorités sanitaires du Royaume-Uni à adopter une approche préventive intégrée autour du slogan « Ce qui est bon pour le cœur est bon pour le cerveau ».[13] Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a établi en octobre 2015 des recommandations de prévention de la démence, de la dépendance et de la fragilité à destination des adultes âgés de 40 à 64 ans, intégrant les démences dans la prévention des maladies chroniques non transmissibles.[14]

L'association internationale sur la maladie d'Alzheimer a produit en 2014 un rapport de l'état des lieux des connaissances des facteurs de risque et des facteurs de protection.[15]

L'OMS a lancé des travaux de construction d'un observatoire de la démence[16]. La structuration du projet prévoit d'ores et déjà d'intégrer une liste d'indicateurs relatifs à la prévention, comprenant le niveau d'éducation, la consommation alcoolique et les facteurs de risque vasculaires (diabète, obésité, tabagisme, inactivité physique, alimentation déséquilibrée, hypercholestérolémie).

L'académie nationale de médecine, dans son rapport de novembre 2015 de la dépendance lié au vieillissement[17], identifie comme facteurs de risque à mi-vie de démence le fiable niveau éducatif, l'inactivité physique, le tabagisme, l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle.

Mise à part la campagne d'information « Quand l'hypertension fait perdre la tête … » soutenue par la Direction générale de la santé[18], la France ne met en œuvre à ce jour aucune stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

Aussi, je demande au Haut Conseil de la santé publique de

- synthétiser les données actuelles de preuves existantes et/ou de cumuls d'arguments en faveur de mesures préventives des MAMA, en distinguant selon le besoin les différentes étiologies (Alzheimer, démences vasculaires…)
- discuter le bienfondé et les risques éventuels d'interventions préventives en l'état de ces données, notamment le risque thérapeutique (traitement anti hypertenseur)
- proposer et argumenter une stratégie (ou des stratégies) de prévention ou de réduction des risques modifiables
- faire des recommandations pour mieux structurer la surveillance épidémiologique.

Les membres du HCSP devront probablement s'appuyer sur les experts français du sujet et ainsi que sur les expériences étrangères.

Je souhaiterais pouvoir disposer d'un avis dans un délai d'environ neuf mois.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

---

[12] National Memory Programme 2012–2020. Creating a "memory-friendly" Finland 2013

[13] Blackfriars Consensus on promoting brain health : Reducing risks for dementia in the population. Public Health England. UK Health Forum.

[14] Dementia, disability and frailty in later life-mid-life approaches to delay or prevnt onset. NICE guideline 2015

[15] Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modiifiable factors. Alzheimer's Disease Intenrational. World Alzheimer Report 2014

[16] http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/action-on-dementia/en/

[17] Prévention de la dépendance liée au vieillissement. Académie nationale de médecine. Novembre 2015

[18] http://www.comitehta.org/wp-content/uploads/downloads/2014/12/LIVRET-2015.pdf

Annexe 2 Composition du groupe de travail

Claudine Berr, (Epidémiologie vieillissement cérébral, INSERM, Montpellier), pilote du groupe

Dominique Bonnet-Zamponi, (Gériatrie, pharmaco-épidémiologie, AP-HP, Paris)

Catherine Helmer (Epidémiologie vieillissement cérébral, INSERM, Bordeaux),

Serge Hercberg (Epidémiologie de la nutrition, INSERM, EREN, AP-HP, Bobigny),

Claire Morgand (Médecine générale, INSERM Cepi-DC, Kremlin-Bicêtre),

Catherine Sermet (Economie de la Santé, Vieillissement, IRDES, Paris)

Secrétariat général du HCSP : Annette Colonnier

Annexe 3 Liste des personnes auditionnées

Hélène AMIEVA	**ISPED, Inserm U1219, université de Bordeaux**
Philippe AMOUYEL	**Institut Pasteur, unité d'épidémiologie et de santé publique, Lille**
Sandrine ANDRIEU	**UMR 1027, Faculté de médecine, université de Toulouse**
Joël ANKRI	**Vice-président du comité de suivi du Plan maladies neurodégénératives, Hôpital Ste Perrine, Paris**
Bernard BEGAUD	**Inserm U657, université de Bordeaux**
Xavier BIGARD	**Conseiller médical, Agence française de lutte contre le dopage, Paris**
Lyse BORDIER	**Service endocrinologie et maladies métaboliques, HIA Bégin, St-Mandé**
Laure CARCAILLON-BENTATA	**Unité « Cancer, santé mentale et maladies neurodégénératives », DMNTT, Santé publique France**
Mathieu CECCALDI	**Président de la Fédération des CMRR, CHU La Timone, Marseille**
Michel CLANET	**Président du comité de suivi du Plan maladies neurodégénératives, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse**
Stéphanie DEBETTE	**ISPED, Inserm U1219, université de Bordeaux**
Pierre-Louis DRUAIS	**Président du collège de médecine générale**
Bruno DUBOIS	**Centre des maladies cognitives et comportementales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris**

Emmanuelle HAMEL	**Responsable Unité personnes âgées et populations vulnérables, DPPS, Santé publique France**
Olivier HANON	**Service de gériatrie, Hôpital Broca, Paris**
Emmanuel HIRSCH	**Espace éthique AP-HP, Hôpital St-Louis, Paris**
Brigitte HUON	**Vice-présidente, Association France Alzheimer**
Emmanuelle KESSE-GUYOT	**EREN Inserm U1153/ Inra 1125, Université Paris 13, Bobigny**
Philippe ROBERT	**CMRR, CHU Nice**
Lyne VALENTINO	**Responsable Etudes & Recherche, Association France-Alzheimer**
Jérôme WITTWER	**Economiste de la santé, ISPED, université de Bordeaux**

Annexe 4 - Tableau des études sur les benzodiazépines, transmis par Bernard Begaud à l'issue de son audition.

Auteur (population d'étude)	Schéma d'étude (durée du suivi)	Effectif (âge)	Résultat principal. Journal
Association positive			
Lagnaoui *et al.* 2002 (cohorte PAQUID, France)	**cas-témoins (8 ans)**	**3669 (≥65 ans)**	**2,3 (1,2-4,5). Journal of Clinical Epidemiology [174]**
Wu *et al.* 2009 (NHIRD, Taïwan)	**cas-témoins (8 ans)**	**5405 (≥45 ans)**	**1,39 (1,12-1,73). American Journal of Geriatric Psychiatry [332]**
Wu *et al.* 2011 (NHIRD, Taïwan)	**cas-témoins (11 ans)**	**25 140 (≥45 ans)**	**2,71 (1,46-2,99). American Journal of Geriatric Psychiatry [331]**
Gallacher *et al.* 2011 (cohorte Caerphilly, Pays de Galles)	**cas-témoins (22 ans)**	**1134 hommes (≥65 ans)**	**2,94 (1,16-7,46). Journal of Epidemiology & Community Health [115]**
Billioti de Gage *et al.* 2012 (cohorte PAQUID, France)	**cohorte (15 ans)**	**1063 (≥65 ans)**	**1,62 (1,08-2,43). British Medical Journal [46]**
Billioti de Gage *et al.* 2012 (cohorte PAQUID, France)	**cas-témoins**	**2277 (≥65 ans)**	**1,55 (1,24-1,95). British Medical Journal [46]**
Cheng *et al*. 2012 (NHIRD, Taïwan)	**cohorte (9 ans)**	**111 147 (≥20 ans)**	**1,23 (1,14-1,32). BMC Nephrology [67]**
Billioti de Gage *et al.* 2014 (RAMQ, Québec)	**cas-témoins (10 ans)**	**8980 (≥65 ans)**	**1,55 (1,24-1,95). British Medical Journal [47]**
Shih et al. 2015 (NHIRD, Taïwan)	**cas-témoins (?)**	**25 218 (≥65 ans)**	**1,33 (1,24-1,41). Medicine [278] Zolpidem. Ajustement sur utilisation BZDs**
Shash *et al. 2016* (cohorte 3 Cités, France)	**cohorte (11 ans)**	**8240 (≥65 ans)**	**1,10 (0,90-1,34) à 1,96 (1,55-2,49). Alzheimer's & Dementia**

Gomm *et al.* 2016 (données d'assurance maladie, Allemagne)	**cohorte (5 ans)**	**105 725 (≥60 ans)**	**1,21 (1,13-1,29). Journal of Alzheimer's Disease [119]**
Chan *et al.* 2017 (Hong Kong West Cluster of the Hospital Authority)	**cas-témoins (14 ans)**	**273 (≥75 ans)**	**1,71 (1,02-2,89). Psychogeriatrics [61]** ***- Utilisateurs long-terme dans le groupe non-exposé - Définition de l'exposition différente pour cas et témoins?***
Absence d'association			
Imfeld *et al.* 2015 (CPRD, UK)	**cas-témoins (18 ans)**	**33 646 (≥65 ans)**	**1,03 (0,98-1,08). Drug Safety [146]**
Gray *et al.* 2016 (cohorte ACT, Etats-Unis)	**cohorte (11 ans)**	**3434 (≥65 ans)**	**1,05 (0,83-1,39) à 1,31 (1,00 à 1,71). British Medical Journal [123]**
Biétry *et al.* 2017 (Swiss health insurance provider Helsana Group)	**cas-témoin (6 ans)**	**2876 (>30 ans?)**	**? CNS Drugs [45]** ***Outcome : traitements anti-démence ; ajustement insuffisant. Surajustement sur dépression (définie par la consommation d'antidépresseurs) ?***
Etudes non concluantes (problèmes méthodologiques majeurs)			
Fastbom et al. 1998 (cohorte Kungsholmen, Suède)	**cohorte (3 ans)**	**242 (≥75 ans)**	**? Alzheimer Disease & Associated Disorders [101]** ***Anciens utilisateurs de BZDs dans le groupe de référence***
Lagnaoui *et al.* 2009 (RAMQ, Québec)	**cas-témoins (5 ans)**	**510 femmes (≥65 ans)**	**? Age and Ageing** ***Puissance insuffisante. Démence + déclin cognitif***
Chen *et al.* 2012 (NHIRD, Taïwan)	**cohorte (3 ans)**	**34 158 (≥50 ans)**	**2,34 (1,92-2,85). Plos One. [66]** ***Hypnotiques uniquement ; effet non évalué indépendamment de l'insomnie***

Annexe 5 Tableau des études interventionnelles analysées

Année, auteur principal	Intervention	Participants	Durée de suivi	N	Indicateur de résultat principal	Résultat
2010, Dangour [78]	Nutritonnelle oméga 3 (EPA et DHA)	Âgés de 70 à 79 ans, absence de démence (MMSE≥24)	2 ans	867	California Verbal Learning Test (CVLT)	-
2010, Quinn [248]	Nutritionnelle Oméga 3 (DHA)	Déficience cognitive modérée à sévère (14≤MMSE≤26)	18 mois	402	ADAS-cog et CDR-sob	-
2010, Scheltens [268]	Nutritionnelle Souvenaid*	Âgées de 50 ans ou plus, déficience cognitive légère (MCI) (20≤MMSE≤26)	12 à 24 semaines	225	WMS-r et ADAS-cog	+
2010, Yurko-Mauro [333]	Nutritonnelle Oméga 3 (DHA)	Âgés de 55 ans ou plus, avec plaintes subjectives de la mémoire, absence de démence (MMSE≥26)	24 semaines	485	CANTAB-PAL	+
2011, Andreeva [17]	Nutritonnelle Vitamine B et/ou oméga 3 (EPH et DHA)	Âgés de 45 à 80 ans, avec infarctus du myocarde récent, angine instable ou AVC ischémique récent	4 ans	1748	Isaac Set Test et French Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)	-
2012, de Jager [84]	Nutritionnelle Vitamine B (TrioBe Plus)	Âgés de 70 ans ou plus, MCI (17≤TICS-m≤29)	2 ans	266	Taux d'atrophie cérébrale (indicateurs secondaires : batterie de tests)	-
2012, Kwok [172]	Nutritonnelle (Groupes de soutien diététique)	Âgés de 75 ans ou plus, hébergés en résidence pour personnes âgées, absence de démence	2 ans	429	CDR-sob et MMSE	-
2012, Vellas (GuidAge study) [309]	Nutritionnelle Gingko Biloba	Âgés de 70 ans ou plus, absence de démence (MMSE≥25)	5 ans	2854	Incidence de la MA	-

2013, Shah (S-Connect study) [274]	Nutritionnelle Souvenaid*	Âgés de 50 ans ou plus, déficience cognitive modérée ou sevère (14≤MMSE≤24)	24 semaines	527	ADAS-cog	-
2012, Scheltens [268]	Nutritionnelle Souvenaid*	Âgés de 50 ans ou plus, légère déficience cognitive (MMSE≥20)	24 semaines	259	NTB	+
2010, Liu-Ambrose (Brain Power study) [191]	Activité physique Brain Power study	Femme âgées de 65 à 75 ans, absence de démence (MMSE≥24)	12 mois	135	Stroop Test	+
2010, Muscari [222]	Activité physique	Âgés de 65 à 74 ans, absence de démence (MMSE≥24)	12 mois	120	MMSE	+
2013, Suzuki [291]	Activité physique	Âgés de 65 ans et plus, légère déficience cognitive	6 mois	100	MMSE et ADAS-cog	+
2010, Klusmann (BBF study) [167]	Activité physique ou entraînement cognitif	Femmes âgées de 70 ans ou plus, absence de démence (MMSE≥26)	6 mois	259	Tests neuropsychologiques (RBMT, FCSRT, TMT A et B, Stroop test)	+
2012, Mortimer [220]	Activité physique ou entraînement cognitif	Âgés de 60 à 79 ans, absence de démence (MMSE≥26)	40 semaines	120	Volume cérébral (IRM) (indicateurs secondaires : batterie de test neuropsychologiques)	+
2013, Barnes (MAX study) [35]	Activité physique ou entraînement cognitif	Âgés de 65 ans ou plus, avec plaintes subjectives de la mémoire, absence de démence (TICS-m≥18)	12 semaines	126	Batterie de tests neuropsychologiques	-
2013, Kwok [173]	Entraînement cognitif	Âgés de 60 ans et plus, absence de démence (MMSE≥23)	8 semaines	200	Chinese CDRS et Cantonese MMSE	+

2013, Wolinsky (Iowa Health and Active Minds study) [321]	Entraînement cognitif	Âgés de 50 ans ou plus, pas de trouble cognitif	1 an	681	UFOV test	+
2014, Ihle-Hansen [145]	Multidomaine	Après AVC, absence de déclin cognitif connu	1 an	195	Batterie de tests neuropsychologiques	-
2015, Ngandu (FINGER study) [224]	Multidomaine	Âgés de 60 à 77 ans, CAIDE≥6	2 ans	1260	NTB	+
2016, Van Charante (preDIVA study) [304]	Multidomaine	Âgés de 70 à 78 ans, absence de démence	6 à 8 ans	3526	Incidence de la MA	-
2017, Andrieu (MAPT study) [20]	Multidomaine	Âgés de 70 ans et plus, plaintes spontanées de la mémoire, limitation dans une activité de la vie quotidienne ou vitesse de marche lente	3 ans	1680	Z score de plusieurs tests neuropsychologiques	-

Annexe 6 - Tableau de présentation des grandes lignes stratégiques des plans / programmes analysés

Référence	Pays	Année	Organisme porteur	Grandes lignes et objectifs des plans, stratégies, programmes.
NIVEAU 1				
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/507981/PM_Dementia-main_acc.pdf	Angleterre	2016	Ministère de la Santé.	Plan centré sur trois domaines : une meilleure sensibilisation, un diagnostic et une intervention plus précoces et une meilleure qualité des soins. Dans ces trois domaines thématiques, 18 objectifs/engagements clés ont été établis. Les documents publiés par le ministère de la Santé mettent l'accent sur l'engagement du gouvernement à mettre les patients et au public en premier et à adapter le programme aux besoins et aux ressources locales, ainsi que la responsabilisation au niveau local. Finalités: "Nous voulons que l'Angleterre soit reconnue comme le meilleur pays au monde pour les soins et le soutien de la démence" **Objectif 1: Améliorer la sensibilisation et la compréhension du public et des professionnels**. La sensibilisation et la compréhension de la démence doivent être améliorées et la stigmatisation associée à celle-ci est à aborder. Informer les individus des avantages du diagnostic et des soins en temps opportun, promouvoir la prévention de la démence et réduire l'exclusion sociale et la discrimination. Encourager le changement de comportement. **Développer et diffuser une campagne d'information publique en général. Engager les employeurs par le développement d'un guide sur le sujet de démence dans le cadre de la "Charte du bien-être en milieu de travail".** **L'inclusion d'un message de prévention fort que «ce qui est bon pour votre cœur est bon pour votre tête».** **Campagnes locales complémentaires spécifiques.** **Campagnes ciblées pour d'autres groupes spécifiques** (Ex. Services publics, employés du service public, écoles et organisations culturelles et religieuses).

Towards a Dementia Prevention Policy for Australia: Implications of the Current Evidence	Australie	2010	Australian gouvernment, Dementia collaborative research center and Alzheimer'Australia	La majorité des Australiens ne sont pas conscients des liens entre les facteurs de risque vasculaires et la démence (Enquête Farrow 2008). Environ 97% des adultes australiens ont au moins un facteur de risque modifiable et environ 50% en ont 2 (Travers C, Martin-Khan M, Lie D (2009)) Une politique de prévention de la démence est nécessaire pour que tous les Australiens voient leur santé cognitive tout aussi importante que leur santé physique. Il est recommander des actions de Promotion de la santé, prévention et intervention précoce (PPEI) dans les soins primaires pour réduire le risque de maladie chronique chez les personnes âgées. Mais pour entrer dans les pratiques courantes des médecins de premiers recours, ces activités de PPEI doivent être rapides et faciles à administrer, posséder une bonne justification et être facilement intégrées dans les processus de travail des professionnels.
Programme PRÉVENIR-Alzheimer (recherche)	Canada			Principale activité de recherche du **Centre de recherche en prévention de la maladie d'Alzheimer, ou Centre StoP-Alzheimer** Programme de recherche pour prévenir la MA
	Ecosse		NHS Health Scotcland	**Programme d'éducation contre la réduction des risques de la démence / d'Alzheimer en Ecosse "Bon pour vous, bon pour votre cerveau"** (**www.goodforyourbrain.org** **)**
National Memory Programme 2012-2020 - creating a ”memoryfriendly ” finland –	Finlande	2013	Ministère des Affaires Sociales et de la Santé	**Promotion de la santé du cerveau** http://www.muistiliitto.fi/en/home/national-memory-programme/
Programme Démence Prévention (PDP)	Luxembourg	2015	Gouvernement du Grand Duché du Luxembourg - Ministère de la Santé	Prévention secondaire

Stratégie nationale en matière de démence 2014–2017	Suisse	2012-2013	Office Fédéral de la Santé Publique	Sensibilisation - Accès à l'information
RECOMMANDATIONS				
Projet de Plan d'action sur la réponse de la santé publique à la démence 2017-2025	OMS	2016	OMS et International Alzheimer Disease	Recommandations formulées en matière de prévention. **Rappel des 7 grands principes :** (a) Droits des personnes atteintes de démence. (B) Autonomisation et engagement des personnes atteintes de démence et de leurs soignants. (C) Pratique fondée sur la preuve pour la réduction du risque de démence et les soins. D) Collaboration multisectorielle sur la réponse de la santé publique à la démence. E) Couverture universelle de la santé et des soins sociaux pour la démence. (F) Equité (G) Attention appropriée à la prévention, à la prise en charge et aux soins de démence. **Des actions sont recommandées dans plusieurs domaines :** 1. La démence en tant que priorité de santé publique 2. Sensibilisation et "Friendliness" de la démence 3. Réduction du risque de démence 4. Diagnostic, traitement, soins et soutien de la démence 5. Soutien aux aidants des personnes atteintes de la démence 6. Systèmes d'information pour la démence 7. Recherche et innovation en démence

Dementia, disability and frailty in later life – midlife approaches to delay or prevent onset	UK	2015	National Institut for Health Care Excellence - NICE Guidelines	Retarder ou prévenir l'apparition de la démence, la dépendance et la fragilité, par des mesures de prévention qui s'adressent aux âges moyens de la vie (40-64 ans). Prend en compte les facteurs de risques évitables. Une approche axée sur la personne encourage le partage de connaissances et d'informations et permet aux personnes de rester indépendantes, actives et en meilleure santé le plus longtemps possible. Les guidelines s'adressent aux décideurs, politiques, acteurs et professionnels de la santé mais également au grand public.
The Public Health Road Map for State and National Partnerships, 2013–2018	USA	2013–2018	CdC (Centers for Disease Control and Prevention's) associated with Alzheimer's associations http://www.alz.org/publichealth/road-map.asp	**Feuille de route pour aider les Etats à élaborer une politique en matière de luttre contre la démence**. Le programme précise comment les organismes publics et locaux de santé publique et leurs partenaires peuvent promouvoir le fonctionnement cognitif, traiter les troubles cognitifs pour les personnes vivant dans la communauté et aider à répondre aux besoins des partenaires de soins. Des actions spécifiques sont abordées dans quatre domaines traditionnels de la santé publique: **surveiller et évaluer, éduquer et responsabiliser le pays, élaborer des politiques et mobiliser des partenariats et former les professionnels de santé.** Les différents acteurs (publics, privés...) sont incités à travailler ensemble. Recommandations en matière d'empowerment : E-01 Identifier et promouvoir des stratégies adaptées pour sensibiliser le public à la démence, y compris la maladie d'Alzheimer, pour réduire les messages contradictoires, réduire la stigmatisation et favoriser un diagnostic précoce. E-02 Créer de la sensibilisation en fournissant des informations sur la santé publique et des données sur la santé cognitive et la déficience. E-03 Encourager les entités de santé publique à fournir des liens sur leurs sites Web aux ressources locales, nationales et nationales, y compris celles spécifiques à la maladie d'Alzheimer et aux soins, telles que www.alzheimers.gov. E-04 Coordonner les efforts nationaux et des états pour diffuser des messages fondés sur des données probantes sur la réduction des risques pour préserver la santé cognitive.

NIVEAU 2				
Plan national de recherche et de prévention concernant la démence (National Dementia - Research and Prevention - Plan)	Canada	2014	Gouvernement du Canada	La Stratégie globale canadienne de lutte contre la démence a cinq points: (1) accélérer de l'investissement dans la recherche; (2) soutenir les aidants naturels informels; (3) **reconnaitre l'importance de la prévention**; (4) **intégrer les meilleures pratiques en matière de prévention et de gestion des maladies chroniques, de soutien communautaire et de soins communautaires;** Et (5) renforcer la main-d'œuvre de la démence à tous les niveaux de soins. **Contribuer à prévenir ou à retarder l'apparition de la démence en réduisant les risques grâce à un diagnostic précoce**
Korea's "War on Dementia"	Corée du Sud		Ministère de la santé et du bien-être sociale et Alzheimer's Association Korea	Le Plan Coréen, développé par le Ministère de la Santé et du Bien-être social, avec la participation de l'Association de la maladie d'Alzheimer de Corée vise à accroître le **diagnostic précoce, à élargir la formation des spécialistes de la démence** et à faciliter le fardeau des aidants en assurant des soins de longue durée plus accessibles et en élargissant les services de proximité. Ce programme vise à **former des milliers de personnes, y compris des enfants, pour reconnaître les symptômes et soigner les personnes atteintes de démence**.
Stratégies, actions et partenaires clés: pour atteindre nos 25 objectifs d'amélioration de la santé	Alaska (USA)	2015	State of Alaska	State of Alaska, Department of Health and Social Services and the Alaska Native Tribal Health Consortium. Indicateur 9: Réduire le nombre moyen de jours ,au cours des 30 derniers jours, pendant lesquelles les adultes (âgés de 18 ans et plus) se déclarent être mentalement "unhealthy" à 2,9 jours d'ici 2020 (http://hss.state.ak.us/ha2020/assets/HA2020_Strategies_Actions.pdf)

The Irish National Dementia Strategy	Irlande	2014	Minister for Health - Department of Health, December	Pas de prévention primaire - Sensibilisation aux facteurs de risques
Kyoto Declaration: Minimum actions required for the care of people with dementia	Japon / Kyoto			Programme principalement centré sur les soins et la prise en charge des personnes malades.

NIVEAU 3				
Programme d'actions Alzheimer Wallon	Belgique/ Wallonie	2011-2015	Service Public Wallon / Direction Générale Opérationnelle des pouvoirs Locaux, de l'action sociale et de la santé	Peu centré sur la prévention mais vise l'information grand public : **changer l'image de la maladie dans le grand public »**. Centré sur les actions en direction des malades.
Plan Alzheimer du canton de Genève 2016-2019	Genève	2016	Département de l'emploi, des affaires sociales et de la santé.	Plan principalement basé sur la prise en charge : améliorer la coordination entre les professionnels du réseau de soins, formation aux professionnels pour de meilleurs soins aux personnes avec troubles cognitifs, promouvoir les directives anticipées…

Addressing Alzheimer's and other Types of Dementia: Israeli National Strategy	Israel	2013	Interdisciplinary, Inter-Organizational Group of Experts (Jenny Brodsky et al.)	**Plan basé sur la prise en charge**, avec 7 objectifs : 1. **Sensibiliser le public à la démence et dissiper la stigmatisation associée** 2. Améliorer les services de santé communautaire offerts pour fournir des services complets/soins à chaque étape de la maladie. 3. Améliorer la gamme de services sociaux communautaires (tels que les soins de longue durée/droit des assurances et garderies). 4. Développer des réponses pour aider les aidants familiaux directement. 5. Adaptation de la gamme de services institutionnels à long terme compte tenu de l'évolution des besoins. 6. Développer et élargir les ressources pour former la main-d'œuvre dans la communauté et dans les hôpitaux. 7. Promouvoir des recherches critiques pour soutenir la planification des politiques et le développement des services.
	Italie	2015	Ministère italien de la Santé en collaboration avec des associations	Premier Plan national contre la Démence : Objectif 1. Promouvoir les interventions et les politiques en matière de santé et de soins sociaux (**Augmenter la connaissance de la population générale, des patients, des familles et des professionnels de la santé en matière de prévention, de diagnostic précoce, de traitement)** Objectif 2. Créer / renforcer le réseau intégré de services pour la démence basé sur une approche intégrée Objectif 3. Mettre en œuvre des stratégies pour promouvoir la pertinence et la qualité des soins Objectif 4. Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de démence et de leurs familles en soutenant l'autonomisation et la réduction de la stigmatisation
http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/National-Dementia-Strategies/United-Kingdom-Wales	Pays de Galles (Wales)	2011	National Dementia Vision for Wales / Dementia Supportive Communities / Alzheimer's society	Programme basé sur la prise en charge de la maladie. Peu de prévention. Objectifs 1. Amélioration de la prestation de services grâce à une meilleure articulation entre la santé, les soins sociaux, le troisième secteur et d'autres organismes; 2. **Amélioration du diagnostic précoce** et des interventions opportunes; 3. Amélioration de l'accès à une meilleure information et soutien pour les personnes atteintes de la maladie et de leurs aidants, y compris une plus grande prise de conscience du besoin de plaidoyer; 4. Formation améliorée pour ceux qui dispensent des soins, y compris la recherche.

Annexe 7

Trame d'entretien pour l'audition dans le cadre du Groupe de travail
« Prévention des démences.
Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées - MAMA»

Sur la base d'une saisine de la DGS, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) travaille sur plusieurs éléments :

- synthétiser les données actuelles de preuves existantes et/ou de cumuls d'arguments en faveur des mesures préventives des démences, en distinguant si besoin les différentes étiologies (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires, ..) ;

- discuter le bienfondé et les risques éventuels d'interventions préventives en l'état de ces données, notamment le risque thérapeutique ;

- proposer et argumenter une (ou des) stratégie(s) de prévention ou de réduction des risques modifiables ;

- faire des recommandations pour mieux structurer la surveillance épidémiologique.

Un groupe multidisciplinaire composé de membres du HCSP et d'experts extérieurs est mis en place pour répondre à cette saisine.

Date de l'audition, nom et qualité de la /des personne(s) auditionnée(s) :

Présentation des personnes auditionnées

Présentation de l'organisme / institution où travaille la personne et des principaux travaux effectués en lien avec la thématique.

Questions générales pour toutes les personnes auditionnées

1. Quelles actions pour prévenir la démence et/ou le déclin cognitif vous semblent suffisamment étayées pour les promouvoir à un niveau national ?
2. Parmi celles-ci lesquelles vous semblent envisageables (faisables, acceptables tant pour l'individu que pour la société) ?
3. Pouvez-vous citer l'action qui vous semble prioritaire ?
4. D'après vous, existe-t-il des actions à promouvoir spécifiques à la prévention de la démence/du déclin cognitif (c'est-à-dire des actions qui ne sont pas des actions de promotion de la santé en général)? Si oui lesquelles ?
5. Promouvoir la prévention de la démence, est-ce un message recevable ? Est-ce un message susceptible de dynamiser la prévention pour des facteurs communs aux autres pathologies ?
6. Faut-il dissocier prévention du déclin cognitif et prévention de la démence dans une perspective de santé publique ?
7. Par quel biais pensez-vous que ces actions devraient-elles être mises en place? (Soins primaires, HDJ, communications publiques (médias...)?
8. Quelle(s) est (sont), pour vous, la(les) population(s)-cible de ces actions : population générale ? population(s) plus ciblée(s) ?

Préciser dans ce cas sur quel(s) critère(s) : âge, caractéristiques sociodémographiques, présence de pathologies associées, facteurs génétiques, biomarqueurs ou tout autre caractéristique.

9. Pensez-vous que certaines (ou l'ensemble) de ces actions pourraient être appliquées de manière équitable à l'ensemble de la population cible?

10. Sinon, quelles mesures vous semblent le moins à même de creuser les écarts sociaux relatifs à la prévention des démences?

11. Pensez-vous qu'il faille spécifiquement que certaines actions passent par les soignants? Quelle serait alors la place et les actions à développer de manière prioritaire à l'échelle des soins primaires?

Question concernant le(s) facteur(s) d'intérêt :

1. Etat des lieux des connaissances sur le potentiel de prévention du facteur : études d'observations, essais d'intervention…..

2. Hypothèses physiopathologiques

3. Citer des expériences en France ou à l'étranger d'actions de santé publique pour le facteur d'intérêt vis-à-vis de la démence ou d'autres pathologies ?

4. Dans ces expériences, peut-on estimer les changements de comportement (implémentation, couverture….) et les effets sur les pathologies ?

5. Un rapport bénéfice risque ou bénéfice contraintes peut-il être examiné ?

6. -Quelles actions de prévention sont envisageables (faisables, acceptables tant pour l'individu que pour la société) ?

7. Dans la perspective d'une intervention :

   - Peut-on estimer la taille d'effet attendu pour une action préventive ciblant le ou les facteurs de risque abordés dans cet entretien ?
   - Peut-on estimer la latence attendue entre mesure de prévention et effet sur le risque de démence ?
   - Préciser dans quel (s) périodes(s) de la vie l'action que vous préconisez pourrait avoir le plus d'efficacité ?
   - Ces actions sont-elles à promouvoir en population générale ou dans des populations ciblées ?
   - Quels effets pervers de ces actions doit-on anticiper ?
   - Peut-on quantifier le coût et l'efficience de ces actions ?

Conclusion

Conclusion brève sous la forme d'une synthèse format SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats = forces, faiblesses, opportunités, craintes)

Questions complémentaires pour certains experts / personnes auditionnées:

Experts nutrition/ activité physique/obésité :

En tant qu'expert de la nutrition, y a–t-il des aliments/ nutriments/ comportements alimentaires/ activités physiques qu'il faut promouvoir ou au contraire limiter dans un but de prévention de la démence /du déclin cognitif ? Si oui lesquels et à quel niveau et pour quel public cible ? Dans quel cadre : supervision ou non par un professionnel ? Si oui de quel type ?)?

Dans le cadre de la prévention de la démence/déclin cognitif, quelles recommandations concernant la consommation d'alcool ?

En tant qu'expert de l'activité physique, existe-t-il des activités physiques qu'il faut promouvoir ou au contraire limiter dans un but de prévention de la démence /du déclin cognitif ?

- Si oui lesquels ? et à quel niveau et pour quel public cible ?
- Dans quel cadre : supervision ou non par un professionnel ? Si oui de quel type ?

Expert diabète :

Le lien entre mauvais contrôle glycémique et incidence augmentée de la démence semble robuste, y compris dans les âgés avancés. Cependant le lien entre optimisation du contrôle glycémique et bénéfice cognitif semble moins robuste en particulier dans la tranche d'âge la plus élevée.

De votre point de vue, existe-t-il des actions spécifiques, en sus des recommandations de prise en charge du diabète déjà existantes, à recommander pour les personnes diabétiques et/ou les professionnels de santé les prenant en charge en vue d'une protection contre la survenue d'un déclin cognitif/d'une démence?

Ces actions varient-elles en fonction des tranches d'âges ?

Expert HTA :

L'association entre une HTA en « milieu de vie » et la survenue d'une démence semble robuste. Quelle (s)action(s) spécifique(s) en vue d'une prévention du déclin cognitif/de la démence recommanderiez-vous en termes de dépistage et de prise en charge de l'HTA (notamment objectifs cibles de TA s et d) ? Jusqu'à quel âge ?

Au-delà de cet âge, quelles recommandations concernant le dépistage et la prise en charge de l'HTA en vue d'une prévention du déclin cognitif/de la démence ?

Existe-t-il des traitements (au sens molécules) anti HTA qui aient démontré une efficacité supérieure à d'autres sur les démences ?

Expert en stimulation cognitive :

D'après votre expérience et votre connaissance de la littérature, faut- il promouvoir des prises en charge cognitive non médicamenteuses dans l'objectif d'une prévention de la démence/du déclin cognitif ?

Si oui, de quels types? Dans quel cadre (encadrement ou pas par un professionnel et si oui lequel) ? Pour quel public cible ?

Représentants d'Usagers :

Qu'attendez-vous d'un groupe de travail national autour de la prévention de la démence et du déclin cognitif ?

Pour aider aux réponses si besoin : Un état des données de la science ?

Des recommandations? Pour qui ?

Des pistes d'actions ? Pour qui ? Nécessairement étayées de façon certaine par les données de la littérature ?

Liste des abréviations et des sigles

AG : Anesthésie générale
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AGPI : Acides gras polyinsaturés
ALD : Affections de longue durée
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP : Activité physique
APOE4 : Allèle ε4 de l'apolipoprotéine E
ARS : Agence régionale de santé
ASALEE : Action de santé libérale en équipe
AVC : Accident vasculaire cérébral
BDMA : Base de données médico-administratives
BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire
BNA : Banque nationale Alzheimer
BZD : Benzodiazépines
CDC : Center for disease control and prevention
CES : Centre d'examen de santé
CM : Centre mémoire
CMRR = CM2R : Centre mémoire de ressources et de recherche
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNAV : Caisse nationale d'assurance vieillesse
CNR-MAJ : Centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes
CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
DGS : Direction générale de la santé
DHA : Acide docosahexaénoïque
DNF : Dégénérescence neuro-fibrillaire
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV= 4ème édition, IV= 5ème édition)
EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMA : Agence européenne du médicament
ESA : Equipe spécialisée Alzheimer
FDA : Food and drug administration (USA)
FDR : Facteurs de risque
FHF : Fédération hospitalière de France
HAS : Haute autorité de santé
HCSP : Haut conseil de la santé publique
HTA : Hypertension artérielle
IMC : Index de masse corporelle
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISS : Inégalités sociales de santé
MA : Maladie d'Alzheimer
MAMA : Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées
MMSE : Mini mental state examination
MSA : Mutualité sociale agricole
NICE : National institute for health and care excellence
NHS : National health service (Royaume Uni)
NTIC : Nouvelles technologies de l'information et de la communication
OR: Odds-ratio
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAQUID : (cohorte) Personnes âgées Quid
PATHOS : outil d'évaluation des besoins de soins médicotechniques des personnes âgées en établissements
PCS : Professions et catégories socio-professionnelles
PMND : Plan maladies neurodégénératives
PNNS : Programme national nutrition santé
PRAC : Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance
QI : Quotient intellectuel
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
RR : Risque relatif
RSI : Régime social des indépendants
SAS : Syndrome d'apnées du sommeil
SNS : Stratégie nationale de santé
SPF : Santé publique France (Agence nationale de santé publique)
TC : Traumatisme crânien
USLD : Unité de soins de longue durée